

NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

GUIA PRACTICA ELABORADA POR UN COMITE INTERSOCIEDADES

CARLOS M. LUNA¹, ANIBAL CALMAGGI², OSCAR CABERLOTO¹, JORGE GENTILE², RICARDO VALENTINI^{1,3}, JULIAN CIRUZZI¹, LILIANA CLARA², OSCAR RIZZO¹, SERGIO LASDICA^{1,3}, MARCELO BLUMENFELD², GUILLERMO BENCHETRIT², ANGELA FAMIGLIETTI⁴, CARLOS APEZTEGUIA^{1,3}, ALFREDO MONTEVERDE¹ y GRUPO ARGENTINO DE ESTUDIO DE LA NAC*

¹Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR), ²Sociedad Argentina de Infectología (SADI), ³Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI), ⁴Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC), Asociación Argentina de Microbiología (AAM), ⁵Sociedad Argentina de Virología (SAV), ⁶Sociedad Argentina de Medicina (SAM), Buenos Aires

Resumen Las guías para neumonía adquirida en la comunidad (NAC) contribuyen a ordenar el manejo de los pacientes. La NAC presenta cambios en su etiología, epidemiología y sensibilidad a antibióticos que obligan a la revisión periódica de las guías. Un comité intersociedades elaboró esta guía dividida en tópicos y basada en guías y estudios clínicos recientes. La NAC afecta anualmente al 1% de la población; la mayoría de los pacientes requiere atención ambulatoria, en otros reviste gravedad (representa la 6ª causa de muerte en Argentina). La etiología es diferente si el paciente es ambulatorio, requiere internación en sala general o en terapia intensiva, pero no hay forma segura de predecirla clínicamente. Los predictores de mala evolución son: edad, antecedentes personales y comorbilidades y hallazgos del examen físico, del laboratorio y de la radiografía de tórax. Entre 10 y 25% de los pacientes que se internan deben hacerlo en terapia intensiva para ventilación mecánica o soporte hemodinámico (NAC grave), tanto inicialmente como durante su evolución. Estos pacientes presentan alta mortalidad; algunos criterios ayudan a reconocerlos. Embarazo, EPOC e internación en institutos geriátricos requieren consideraciones especiales. El diagnóstico es clínico, los métodos complementarios ayudan a determinar la etiología y la gravedad: la radiografía de tórax debe practicarse en todos los pacientes; el resto de los estudios están indicados en internados. El tratamiento inicial es empírico y debe iniciarse precozmente usando antibióticos activos frente a los gérmenes blanco, evitando el uso inapropiado que induce el desarrollo de resistencias. El tratamiento no debe prolongarse innecesariamente. Hidratación, nutrición, oxígeno y el manejo de las complicaciones complementan al tratamiento antibiótico. La prevención se basa en la profilaxis antinfluenza y antineumocócica, evitar la aspiración y medidas generales.

Palabras clave: neumonía, guía práctica, antibióticos, tratamiento

Abstract *Community-acquired pneumonia. Clinical Practice Guidelines elaborated by an inter-society committee.* Clinical practice guidelines for community-acquired pneumonia (CAP) contribute to improve patient's management. CAP undergoes continuous changes in etiology, epidemiology and antimicrobial sensitivity, requiring periodic guidelines revisions. An inter-society committee designed this guidelines dividing it into several topics based on prior guidelines and recent clinical studies. CAP compromises annually more than 1% of the population; most of the cases only require outpatient care but others are severe cases, reaching the 6th cause of death in Argentina. The cases are distributed unevenly into ambulatory, admitted in the general ward or in the intensive care unit. There is no way to predict the etiology. Unfavorable outcome predictors include age, antecedents and physical, laboratory and radiography findings. Ten to 25% of inpatients need to be admitted to the intensive care unit at the onset or during the follow-up, for mechanical ventilation or hemodynamic support (severe CAP). Severe CAP is associated with high mortality and requires adequate and urgent therapy. Pregnant, COPD and nursing home patients require special recommendations. Diagnosis is clinical, while complementary methods are useful to define etiology and severity; chest X-ray is the only one universally recommended. Other studies, including microbiologic evaluation are particularly appropriate in the hospitalized patients. The initial therapy is empiric, it must begin early, using antimicrobials active against the target microorganisms, avoiding their inappropriate use which can lead to the development of resistance. Length of therapy must not be unnecessarily prolonged. Hydration, nutrition, oxygen and therapy of complications must complement antibiotic treatment. Prevention is based on influenza prophylaxis, anti-pneumococcal vaccine, aspiration prevention and other general measures.

Keywords: pneumonia, practice guidelines, antibiotics, drug therapy

Recibido: 6-III-2003

Aceptado: 19-V-2003

Dirección Postal: Dr. Carlos M. Luna, Acevedo 1070, 1828 Banfield, Buenos Aires, Argentina

e-mail: cymiluna@fmed.uba.ar

(*) **Grupo Argentino de Estudio de la NAC:** Rubén Absi⁵, Vilma Savy⁵, Beatriz Cernigoi⁵, Enrique C. Jolly¹, Liliana Aguilar^{2,3}, Carlos Vay⁴, Luis Larrateguy¹, Manuel Klein⁶, Eduardo Giugno¹, Gabriel Levy Hara², María J. López Furst², Alicia Corso⁴, Adriana Robles¹, Lucía Marzoratti¹, Jorge Videla³, Luis Lourtou³.

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) impacta al individuo y a la sociedad en su conjunto. A partir de 1991, se han escrito normativas de manejo en todo el mundo¹⁻⁴. En Argentina un grupo independiente elaboró una guía de práctica clínica que fue publicada en 1997⁵. Más recientemente, especialistas en enfermedades infecciosas elaboraron su propia guía⁶. NAC es un tema en el cual novedades en cuanto a etiología, diferencias en la epidemiología entre distintos países y aun dentro de un mismo país, nuevos antibióticos y cambios en la sensibilidad a los mismos vuelven obsoletas o inadecuadas recomendaciones relativamente recientes y obligan a una actualización periódica. La instrumentación de este tipo de guías ayudó a ordenar y codificar nuestro enfoque del paciente con NAC y mejoró su manejo, pero por otro lado reveló la futilidad o inaplicabilidad de ciertas recomendaciones, dando paso a nuevos cuestionamientos que a su vez estimulan a nuevas investigaciones.

Este documento es el resultado del trabajo de un comité intersociedades para la elaboración de consensos sobre infecciones respiratorias formado por la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR), Sociedad Argentina de Infectología (SADI) y la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI). Miembros de estas sociedades junto con los de las sociedades argentinas de Bacteriología Clínica (SADEBAC/AAM), de Virología (SAV/AAM) y de Medicina, aunaron esfuerzos para concretar este trabajo.

Métodos

El comité intersociedades nombró 2 coordinadores y eligió a 30 miembros de las distintas sociedades que trabajaron en 6 equipos en cada uno de los tópicos mayores que forman parte de este consenso (1. Definición Epidemiología y Etiología; 2. Estratificación de Riesgo y Sitio Inicial de Atención; 3. Diagnóstico; 4. Tratamiento Antibiótico; 5. Duración del Tratamiento y Evaluación de la Respuesta; y 6. Medidas de Tratamiento no-Antibiótico y Prevención). Luego de una reunión plenaria realizada en Buenos Aires en abril de 2002, se elaboraron las conclusiones que fueron sometidas a una revisión interna y a la redacción de un documento final que constituye el cuerpo de este manuscrito.

La base para este trabajo fueron las dos guías locales mencionadas^{5,6}, normativas elaboradas por sociedades médicas extranjeras^{1-4,7-10} y estudios clínicos significativos publicados durante los últimos 20 años, pero particularmente durante los últimos 5 años. Para la revisión se hizo una búsqueda sistemática usando MEDLINE como modo de recolección de la información. Excepcio-

nalmente se utilizaron datos provenientes de *abstracts* u otro tipo de trabajos no publicados, con la justificación de contar con datos locales de etiología y sensibilidad a los antimicrobianos, ante la escasez de publicaciones al respecto en revistas indexadas. La evidencia científica se clasificó en tres niveles, a saber: tipo A (**EA**): proveniente de estudios randomizados y controlados; tipo B (**EB**): proveniente de estudios controlados no randomizados y tipo C: proveniente de series de casos y opinión de expertos (**EC**). Resaltamos que para algunos tópicos tales como etiología, este tipo de clasificación de la evidencia no refleja la validez del trabajo, de la misma manera que para otros aspectos como puede ser el tratamiento.

1. Definición, epidemiología, etiología

Definición: NAC es una infección aguda del parénquima pulmonar que se manifiesta por signos y síntomas de infección respiratoria baja, asociados a un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax (Rx Tx) producido por dicha infección, y se presenta en pacientes no hospitalizados durante los 14 días previos.

Epidemiología: En Argentina es la 6ª causa de muerte en general y la 5ª causa en mayores de 60 años¹¹. Estadísticas de otros países muestran una incidencia global de 10-15 casos/1 000 habitantes/año, con mayor incidencia en invierno¹⁰. Distintos estudios internacionales indican que el 80% se atiende en forma ambulatoria; sin embargo, la mayor parte de la información publicada proviene de internados (270/100 000 habitantes NAC son internados por año), éstos tienen mayor morbilidad, mortalidad y costo del tratamiento¹² **EB**. Estos estudios indican que la mortalidad promedio es 4%, en ambulatorios menor a 1%, en ancianos 18%, en provenientes de geriátricos 30% y en internados en unidades de terapia intensiva (UTI) 37%¹² **EB**.

Clínica: Si bien en la mayoría de los pacientes no existe una buena correlación entre la forma de presentación clínica ("típica" vs. "atípica") y el agente causal¹³, en cierto número de casos se puede predecir la etiología neumocócica¹⁴ **EC**. El dolor pleurítico es más frecuente en la NAC bacteriana, y el comienzo brusco en la neumocócica¹⁴ **EB**. El término atípico ha sido honrado por el tiempo y sirve más para denominar a ciertos agentes (bacterias intracelulares como *Legionella pneumophyla*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Coxiella burnetii* y algunos virus respiratorios), que para caracterizar a neumonías de comienzo lento y disociación clínico-radiológica que se presumía era característico de éstos.

Etiología: Es difícil formular una síntesis numérica de la etiología de la NAC a través de estudios publicados, debido a diferencias en la selección, exclusión de

pacientes según edad o comorbilidad, condiciones epidémicas y endémicas, pérdida de muestras, uso previo de antibióticos y heterogeneidad de la metodología usada¹⁵. Los estudios clínicos sobre etiología son en general descriptivos y corresponden a series de casos y son la mejor evidencia disponible acerca de la etiología. Se consideraron estudios prospectivos en adultos inmunocompetentes que abarcaron por lo menos un año calendario, con metodología diagnóstica y definiciones estrictas.

Streptococcus pneumoniae es el agente más frecuente, produce el 60% de las neumonías bacteriémicas y probablemente la mayoría de las NAC sin patógeno identificado¹⁶. *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* son menos frecuentes. La incidencia de agentes atípicos es variable, *M. pneumoniae* es predominante en ambulatorios, *C. pneumoniae* es también muy frecuente y suele producir co-infecciones¹⁷, a su vez *Legionella*, endémica en ciertas áreas geográficas y esporádica en otras, es descrita habitualmente en pacientes más graves^{8, 18, 19}. El hallazgo de bacilos gram-negativos aerobios (BGNA) y *Pseudomonas aeruginosa* en el esputo, tiene significado controvertido para atribuir etiología. Los virus influenza, parainfluenza, adenovirus, y sincicial respiratorio ocasionan alrededor del 10% de las NAC y la categoría neumonía aspirativa (macroaspiración) no está bien definida, y la mayoría de los estudios no analiza su incidencia. La tuberculosis (TBC) puede presentarse como NAC, y debe ser tenida en cuenta por su alta incidencia, su asociación con la infección HIV y por las ventajas que conllevan su diagnóstico y tratamiento temprano²⁰. En los últimos 10 años se ha reconocido el síndrome pulmonar por hantavirus; entre 1997 y 2001 se han notificado 330 casos en Argentina; se debe considerar en personas expuestas a inhalación de partículas infectantes presentes en la tierra contaminada por deyecciones del ratón que transmite la enfermedad²¹. Si bien la macroaspiración no es una etiología, y muchos de los clásicos agentes productores de NAC primero colonizan la orofaringe y luego son aspirados hacia el pulmón, el término neumonía aspirativa se refiere a la ocurrida en pacientes con mayor riesgo de aspiración^{22,23}; un porcentaje variable de las NAC en pacientes que necesitan internarse reconoce la existencia de este mecanismo. Por último, la mayoría de los estudios sobre etiología reconoce que en 3 a 14% de los pacientes es posible identificar 2 o más patógenos como causa de la infección (concurrente o secuencial)²⁴⁻²⁷. Aun usando una rigurosa metodología diagnóstica no es posible detectar algún agente causal en 20% a 60% de los pacientes con NAC^{12, 17}. La distribución de estos agentes suele ser diferente según el lugar de atención (ambulatorios, sala general o terapia intensiva) y la presencia de comorbilidades o factores que confieren riesgo para determinados patógenos (Tabla 1). De acuerdo con las series publicadas acerca de la etiología podría decirse que en

líneas generales ciertos agentes se aíslan con similar frecuencia en ambulatorios, internados fuera de la UTI y en NAC grave (*Streptococcus pneumoniae*); otros son más frecuentes en pacientes menos graves (virus respiratorios, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*); finalmente, algunos son más frecuentes cuanto mayor es la gravedad (*Legionella pneumophila*, bacilos gram-negativos aerobios, *Staphylococcus aureus*). La etiología polimicrobiana no suele ser explorada por todos los investigadores; está presente en todas las categorías pero tiende a ser más frecuente cuanto mayor es la gravedad, mientras que la macroaspiración está ausente en ambulatorios y también aumenta su incidencia con la gravedad²⁷⁻³².

Etiología en pacientes de manejo ambulatorio (Tabla 2): Predominan: *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* y virus. En fumadores, mayores de 65 años y pacientes con comorbilidades *H. influenzae* también es frecuente. Un estudio reciente en 184 pacientes con NAC ambulatorios, con exhaustiva investigación etiológica, informó la siguiente frecuencia: *S. pneumoniae* 20%, *M. pneumoniae* 13.5%, virus respiratorios 10.6%, *C. pneumoniae* 5.3%, *Legionella sp.* 0.6%, *C. burnetti* 2.4%, *H. influenzae* 1.8%, polimicrobiana 11% y mixta 16%^{33,34}. En nuestro medio la distribución parece ser similar²⁷.

Etiología en internados en sala general (Tabla 2): Predomina también *S. pneumoniae* (20-60%); otros microorganismos incluyendo: *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, BGNA, *Legionella* y virus, se encuentran presentes individualmente en porcentajes cercanos al 10% cada uno. También en cerca del 10% la etiología es polimicrobiana. Dependiendo de condiciones epidemiológicas también se incluye a *M. tuberculosis* en este grupo²⁰. Los escasos datos disponibles en nuestro medio indican una distribución similar, con mayor frecuencia de BGNA y menor de *Legionella*^{19,27}

Etiología en internados en terapia intensiva (Tabla 2): Comprende entre un 10 y un 35% de los pacientes internados por NAC¹². También aquí *S. pneumoniae* es el agente más frecuente, entre el resto se resaltan BGNA, *H. influenzae*, *S. aureus* (relacionado a veces con influenza), agentes intracelulares (en particular *Legionella* y *Mycoplasma*) y en ocasiones *P. aeruginosa*³⁵. En personas jóvenes con neumonía grave y epidemiología compatible deben considerarse alguna infección asociada a HIV, el síndrome pulmonar por hantavirus y la leptospirosis.

Consideraciones sobre Streptococcus pneumoniae resistente a antibióticos (SPRA) en NAC: En Argentina SPRA tiene una distribución en mosaico predominando en grandes centros urbanos y en población pediátrica. Se halló 32.2% de resistencia en menores de 5 años (16.2% resistentes y 16% resistencia intermedia). En adultos la resistencia a penicilina es del 20-24% (con franco predominio de resistencia intermedia)^{9, 36}, pero la

TABLA 1.- NAC: condiciones epidemiológicas relacionadas a patógenos específicos

Condición	Patógenos a considerar
Alcoholismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , anaerobios, BGNA, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (TBC)
EPOC y/ o tabaquismo	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycoplasma catarrhalis</i> , <i>Legionella pneumophila</i>
Diabetes	Neumonía bacteriémica por <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Residente en Geriátricos	<i>S. pneumoniae</i> , BGNA, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , anaerobios, <i>Chlamidia pneumoniae</i> ,
Mala higiene dental	Anaerobios
Epidemia de Legionelosis	<i>Legionella pneumophila</i>
Drogadicción endovenosa	<i>S. aureus</i> , anaerobios, TBC, <i>Pneumocystis carinii</i>
Infección HIV- temprana-	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , TBC
Infección HIV- avanzada-	Igual que el anterior más + <i>P. carinii</i> , <i>Cryptococcus</i> sp. <i>Histoplasma</i> sp
Aspiración masiva	Anaerobios, bacilos aerobios gram-negativos, neumonitis química
Obstrucción de la vía aérea	Anaerobios, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Epidemia de Influenza	Influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Contacto con aguas estancadas, bañados	<i>Leptospira interrogans</i>
Exposición a aves	<i>C. psittaci</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>
Exposición a roedores contaminados	Hantavirus
Exposición a murciélagos	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Exposición a conejos	<i>Franciscella tularensis</i>
Exposición a animales de granja o gatos parturientos	<i>Coxiella burnetii</i>
Enfermedad estructural del pulmón (bronquiectasias, fibrosis quística)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>P. cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Viajes a zona endémica de micosis	<i>Coccidioides immitis</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>H. capsulatum</i>
Tratamiento ATB reciente	<i>S. pneumoniae</i> resistente, <i>P. aeruginosa</i>
Posibilidad de guerra bacteriológica	<i>Bacillus anthracis</i> , <i>F. tularensis</i> , <i>Yersinia pestis</i>

TABLA 2.- Etiología de NAC

	Pacientes ambulatorios (1) 7 estudios: 6 de Europa y 1 de Argentina, n= 555	Hospitalizados no UTI (2) 36 estudios de Europa, EE.UU., Oceanía y Argentina, n= 7616	Neumonía grave (UTI) (3) 7 estudios de Europa, EE.UU. y Argentina, n= 630
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28.1	23.5	29.8
<i>Haemophilus influenzae</i>	7.0	4.4	7.6
<i>Legionella spp</i>	0.9	5.0	6.7
<i>Mycoplasma catarrhalis</i>	0	1.4	3.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2	1.1	12.2
BGNA	0.4	3.0	9.0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	8.5	7.2	1.6
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	6.3	7.1	1.4
<i>C. psittaci</i>	0	1.6	<1
<i>C. burnetii</i>	0.9	0.9	1
Todos los virus	17.3	10.1	2.4
Influenza A y B	8.8	6.2	1
Mixtas	3.2	8.3	14.8
Otros	0.7	2.1	9.2
Nada	55.3	46.6	38.6
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0.2	1	1.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.2	2.0	3.0

Porcentajes de las diferentes etiologías en ambulatorios, pacientes que requieren internación no en UTI y pacientes con NAC grave (internados en UTI). Revisión de series publicadas en diferentes lugares del mundo.

tasa depende del material de aislamiento, invasividad (en general asociada a menor resistencia) y antecedentes. En ausencia de meningitis, la resistencia *in vitro* podría tener escasa relevancia clínica ajustada a la morbi-mortalidad, y el pronóstico en infectados por cepas resistentes no parece ser peor. Es probable que recién a partir de una concentración inhibitoria mínima (CIM) mayor de 4 mg/L exista impacto clínico en NAC³⁷. En neumonía neumocócica cepas con CIM \leq 4 pueden tratarse eficientemente con las concentraciones séricas y pulmonares alcanzadas con aminopenicilinas^{7, 36}. **EB**. Datos provenientes de sistemas de vigilancia de adultos con NAC en Argentina no han detectado cepas con resistencia a penicilina de > 4 mg/L^{38, 39}. Cuando se presenta resistencia a penicilina es más probable la resistencia a otros agentes no relacionados, como macrólidos y trimetoprima-sulfametoxazol; el SPRA funcionaría como un marcador de multi-resistencia⁴⁰.

Patógenos específicos, condiciones epidemiológicas y su interrelación (Tabla 1).

Distintas etiologías se asocian a determinadas condiciones epidemiológicas, a saber:

SPRA: comorbilidades múltiples, infección HIV y tratamiento con β lactámicos en los últimos 3 meses;

Haemophilus influenzae: hábito tabáquico, edad \geq 65 años, comorbilidades;

BGNA: residencia en geriátricos, enfermedad cardiopulmonar, comorbilidades múltiples, uso reciente de antibióticos;

Pseudomonas aeruginosa: enfermedad estructural del pulmón (fibrosis quística, bronquiectasias), uso de corticoides (más de 10 mg/día de prednisona), antibioterapia de amplio espectro ($>$ de 7 días en el último mes), desnutrición, neoplasia, anemia aplásica y antecedente de internación en UTI el último mes³⁵;

Staphylococcus aureus: diabetes, insuficiencia renal, actividad de influenza en la comunidad⁸;

Mycobacterium tuberculosis: alcoholismo, residencia en geriátricos, endemia, contactos, drogadicción intravenosa, hemodiálisis.

Edad mayor de 65 años: En este grupo la neumonía es mucho más frecuente y más severa, predomina *S. pneumoniae* (SPRA en los residentes en geriátricos), también hay mayor incidencia de *S. aureus*, *H. influenzae*, BGNA y de infecciones mixtas. En general virus y bacterias son más frecuentes en ancianos y agentes atípicos en los más jóvenes^{15, 17, 41-44}. **EB**. Los residentes en geriátricos suelen presentar condiciones que predisponen a la aspiración pero no se ha demostrado mayor incidencia de anaerobios²³. Como se comentó, SPRA es más común y ocurren brotes ocasionales de influenza, VSR, *C. pneumoniae*, *Legionella* o tuberculosis en estos pacientes⁴¹.

2. Estratificación de riesgo y sitio inicial de atención

Entre las primeras decisiones se encuentra la elección del sitio de atención (ambulatorio, sala general o UTI). Se deben reconocer los factores pronósticos de mala evolución. Distintos estudios identificaron mediante análisis multivariado predictores independientes de mortalidad⁴⁵⁻⁴⁹. La mortalidad correlaciona con la edad, antecedentes, hallazgos del examen físico, el laboratorio y la radiografía de tórax (Tabla 3).

Reglas de predicción para identificar alto y bajo riesgo de mortalidad

Ningún factor pronóstico aislado es específico y sensible, el riesgo de morbi-mortalidad puede estratificarse mediante reglas que usan variables pronósticas que complementan, pero nunca reemplazan, al buen juicio clínico de valoración al momento de decidir si procede la internación^{33, 41, 44-51}. Reglas de predicción han sido incluidas en distintas guías para la atención de NAC^{7-9, 20}.

Muchas de las reglas estratifican sobre la base de los factores de mal pronóstico, centrándose en reconocer grupos de pacientes de alto riesgo^{5, 50-54}. Recientemente se dirigió la atención a pacientes con bajo riesgo de mortalidad, éstos son pasibles de atención ambulatoria o internación breve^{55, 56}.

Entre las reglas más difundidas y validadas se encuentran la regla *Pneumonia Severity Index* (PSI)⁴⁷ y las de la *British Thoracic Society*, [original (BTS) y modificada (BTsm)]^{45, 57}. El PSI permite reconocer de inicio y claramente los pacientes de bajo riesgo de morir. En tanto, las BTS son simples y permiten identificar a aquellos con alto riesgo de muerte o de necesidad de internación en una UTI^{50, 57, 58}.

El PSI fue derivado de un estudio prospectivo (14 199 pacientes) y validado en 38 039 internados y 2 287 ambulatorios⁵¹. Según el PSI, los menores de 50 años, sin comorbilidades y con poca repercusión por la infección, pertenecen a la clase I. El resto pertenece a las clases II a V según el puntaje asignado a antecedentes, hallazgos físicos y estudios complementarios. La mortalidad para las clases I a III es casi nula y crece en las restantes. Esta regla usa muchas variables (esto dificulta su implementación); asigna puntajes fijos a variables cuyos valores implican distintos niveles de severidad (Ej.: PaO₂ 58 mmHg tiene la misma puntuación que 35 mmHg) y no toma en cuenta factores sociales, deterioro cognitivo ni incapacidad para la ingesta oral. Por ello, 1/3 de los pacientes clase I o II son internados^{56, 59, 60}. Su mayor utilidad reside en facilitar la comparación de resultados entre distintas poblaciones.

TABLA 3.- NAC: Variables predictoras independientes de mortalidad

-Edad mayor de 65 años**-Comorbilidades:**

-Neoplasia	-EPOC
-Insuficiencia renal crónica	-Bronquiectasias
-Insuficiencia cardíaca congestiva	-Diabetes mellitus
-Hepatopatía crónica	-Alcoholismo
-Accidente cerebrovascular	-Desnutrición
-Esplenectomía previa	-Hospitalización en último año

-Hallazgos físicos:

- Frecuencia respiratoria ≥ 30 ciclos/min.
- PA diastólica ≥ 60 mm Hg. o PA sistólica ≥ 90 mm Hg.
- Pulso ≥ 125 /min.
- Temperatura < 35 o $\geq 40^\circ\text{C}$
- Confusión o depresión del sensorio
- Evidencias extrapulmonares de infección

-Hallazgos radiográficos

- Compromiso de más de un lóbulo
- Cavitación
- Rápida progresión
- Derrame pleural voluminoso o tabicado

-Exámenes complementarios de laboratorio:

- Glóbulos blancos $< 3\ 000/\text{mm}^3$ o $> 40\ 000/\text{mm}^3$, o recuento absoluto de neutrófilos $< 1\ 000/\text{mm}^3$.
- $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg o $\text{PaCO}_2 > 50$ mm Hg respirando aire ambiente
- Función renal alterada expresada en creatinina sérica > 2 mg/dL o urea > 50 mg/dL
- Hematocrito $< 30\%$ o hemoglobina < 9 mg/dL
- Acidosis metabólica o coagulopatía (como expresión de sepsis).
- pH arterial < 7.35

La BTS se basa en la frecuencia respiratoria inicial ≥ 30 /min, la tensión arterial diastólica ≥ 60 mmHg y la urea > 42 mg/dL⁵⁷. Tener 2 o más de estos parámetros aumenta 21 veces el riesgo de morir. Estudios de validación mostraron sensibilidad y especificidad cercanas al 80%⁴⁵, sería menos sensible en predecir mortalidad en mayores de 65 años²⁰. La BTSm agregó confusión mental, definida por un puntaje ≥ 8 del *Abbreviated Mental Test Score* (asigna 1 punto a cada respuesta correcta a 10 preguntas). Fue validada en adultos (sensibilidad = 83%, especificidad = 70%, valor predictivo positivo = 26% y valor predictivo negativo = 97%, El número de factores pronósticos presentes correlacionó con una mortalidad de 2; 8; 23; 33 y 83% según se encuentren presentes 0, 1, 2, 3 o 4 factores, respectivamente⁵⁸.

Los modelos predictivos facilitan la estratificación inicial y ayudan a decidir el sitio de atención y la intensidad del cuidado. Ningún modelo permite una estratificación inequívoca ni reemplaza al juicio clínico. Otros indicado-

res de la evolución (complicaciones, uso de recursos de salud, tiempo de reintegro a tareas, costo y satisfacción de los pacientes), deberían ser evaluados.

Proponemos usar el algoritmo de la Fig. 1, basado en distintas reglas y en publicaciones previas^{47, 57, 58}. Sólo se necesita conocer los antecedentes y hallazgos físicos y de estudios complementarios vinculados a curso complicado.

Si el enfermo tiene dos o más modificadores de los mencionados en la Fig. 1, o si tiene alguna alteración significativa en el examen físico (taquipnea > 30 /min, taquicardia > 125 /min, hipotensión arterial o compromiso del sensorio); en los análisis (urea > 50 mg/dL, leucocitos $> 40\ 000$ o $< 3\ 000$ por mm^3 , $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg o $\text{SaO}_2 < 90\%$, hematocrito $< 30\%$ o pH < 7.35) o en la RxTx (compromiso multilobar, aumento del infiltrado $> 50\%$ en las últimas 24 horas o derrame pleural voluminoso o tabicado), corresponde internarlo. Deben considerarse otras situaciones peor definidas, tomando en cuenta

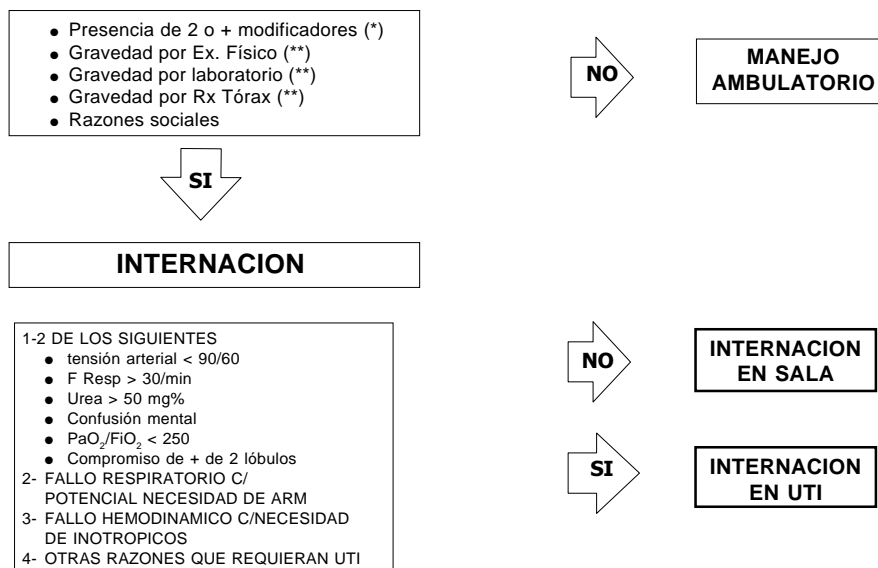


Fig. 1.- Riesgo y lugar de atención. Diagrama de flujo para la toma de decisiones del sitio de atención (ambulatorio, internación en sala general o internación en Terapia Intensiva), de pacientes con NAC.

(*)Modificadores: Edad > 65, alcoholismo, insuficiencia renal, hepatopatía, enfermedad cerebrovascular, neoplasia, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, insuficiencia cardíaca, internación el año anterior por NAC.

(**) Radiografía sugestiva de mal curso evolutivo: Derrame pleural voluminoso o tabicado, cavitación, infiltrados multilobulares o aumento > 50% en 24 hs; Repercusión en examen físico: taquipnea > 30/min, TAS < 90 o TAD < 60 mmHg, taquicardia > 125/ min, temperatura >40° ó < 35°, confusión mental; Laboratorio relacionado a mal curso evolutivo: urea > 50 mg%, Hto < 30%, Na < 130 mEq/l, leucocitos < 3 000 o > 40 000/ mm³, glucemia > 250 mg %, pH < 7.35, PaO₂ < 60 mmHg.

los exámenes complementarios y aplicando el juicio clínico.

En pacientes de riesgo bajo y pasibles de manejo ambulatorio, se deben evaluar las condiciones personales y socioeconómicas para su sostén y su capacidad de ingerir medicación, para decidir su sitio de atención. La evaluación debe ser repetida, en especial si el paciente queda en observación.

Neumonía grave de la comunidad

De los pacientes con NAC que son hospitalizados, el 10 al 25% lo hace en UTI debido a su gravedad^{25, 27, 51, 61}. La NAC es una causa común de internación en UTI. La mayoría de los enfermos con NAC graves se internan en UTI de inicio, pero en un 10 a 15% la indicación aparece durante la evolución⁶¹.

El desconocimiento de la etiología de la NAC grave no se asocia a peor pronóstico^{27, 62, 63}. La etiología neumocócica o por BGNA^{32, 62} se asociaría a una evolución desfavorable, la relación de la bacteriemia con peor pronóstico es discutida^{47, 48, 62, 64, 65}. Un metaanálisis sobre más de 30 000 pacientes junto con otros estudios han permitido identificar los factores de riesgo de muerte^{46, 47, 50, 66}. El retraso en el comienzo del tratamiento an-

tibiótico también ha sido asociado con incremento en la mortalidad⁶⁶ **EB**.

Los motivos más frecuentes de internación son la necesidad de ventilación mecánica o de soporte hemodinámico. Algunos hallazgos previos a la aparición de insuficiencia respiratoria grave o shock séptico pueden ser útiles para decidir precozmente la internación en UTI **EC**. Esto permite decidir la derivación oportuna a centros con adecuada tecnología evitando retrasar el inicio de un manejo apropiado⁶⁷.

En 1993 se propusieron 10 criterios para definir a una NAC como grave³. Sin embargo la mayoría de los pacientes internados por NAC presenta alguno de estos criterios^{61, 68}, ya que esta definición tiene alta sensibilidad pero bajo valor predictivo negativo y especificidad. Ewig y col. propusieron definir NAC grave ante la presencia de 2 de 3 criterios menores (tensión arterial sistólica \leq 90 mmHg, PaO₂ / FiO₂ < 250 o compromiso multilobar en la Rx Tx) o 1 de 2 criterios mayores (necesidad de ventilación mecánica o shock séptico), definición con sensibilidad de 78%, especificidad de 94%, valor predictivo positivo de 75% y valor predictivo negativo de 95%⁶¹.

Los *scores* de gravedad como el APACHE II o el SAPS II, predicen también el curso evolutivo de la NAC⁶⁹ **EB**.

Estos predictores indican que el pronóstico está vinculado al tipo de enfermedad, su gravedad inicial, al estado de salud previo y a la edad.

De acuerdo a lo anterior y a recomendaciones antes publicadas⁵⁷ concluimos que –teniendo en cuenta las diferencias que existen entre distintas instituciones en los criterios de internación en UTI– se debe considerar la internación en la misma de pacientes que presentan alguna de las siguientes condiciones: dos o más criterios de la regla BTSm; evolución desfavorable de las variables fisiológicas; fallo respiratorio y/o requerimiento de ventilación mecánica; fallo hemodinámico (en especial con necesidad de inotrópicos); otros fallos orgánicos; compromiso del sensorio; dificultades para el manejo de secreciones u otras situaciones que requieren de monitoreo o manejo específico en UTI (Fig. 1).

NAC en situaciones especiales

Pacientes añosos: Los mayores de 65 años tienen mayor incidencia de neumonía y mayor frecuencia de formas graves; por ello la mayoría de los pacientes internados por NAC tienen más de 65 años^{17, 51}. La mayor incidencia en mayores de 65 se debe a múltiples factores incluyendo algunas comorbilidades, especialmente las neurológicas que determinan un mayor riesgo de aspiración, a menudo silente²².

La mortalidad por NAC también es más elevada en este grupo etario y hasta un 90% de las muertes por NAC ocurren en estos pacientes^{42, 51, 66, 70, 71}. También está afectado el pronóstico a largo plazo^{72, 73}.

Además de los problemas en la defensa contra la infección que aparecen en ancianos, la NAC muchas veces se presenta con síntomas leves lo cual determina un retraso diagnóstico y terapéutico. Probablemente, las enfermedades cardiopulmonares que son más comunes a esta edad, contribuyan a la mayor letalidad. Aunque en algunos estudios la edad fue un factor independiente de mortalidad, la vejez por sí sola no debe motivar limitaciones sobre el uso de recursos diagnósticos y terapéuticos, incluyendo la internación en UTI⁴⁷ **EC**.

Postración en cama, alteraciones de la deglución⁷⁰, respuesta motora alterada (escala motora del *score* de Glasgow < a 5)⁵² y enfermedad neurológica previa⁴², predicen el desarrollo de NAC grave. La clase del PSI correlacionó con la estadía en el hospital, mayor necesidad de admisión en UTI y riesgo de muerte. Sin embargo, no se evaluó la eficacia de esta regla para decidir el manejo ambulatorio u hospitalizado de la neumonía en mayores de 65 años⁶⁹ **EB**. Del mismo modo, las reglas de la BTS fueron estudiadas en pacientes mayores de 65 y de 75 años; en éstos se apreció una especificidad de 88% y un valor predictivo negativo de 94%, pero una sensibilidad baja^{58, 69}. La regla BTSm resultó más eficaz **EB**.

NAC en Institutos Geriátricos (NAG): La NAC es frecuente en residentes en geriátricos, presentando una incidencia de entre 0.6 a 2.6 episodios por 1000 residentes-día⁷⁴. Es la única infección que contribuye significativamente a elevar la mortalidad de estos pacientes⁷⁵, y la causa más común de traslado al hospital. Las tasas de mortalidad oscilan entre 6.5 y 53%^{76, 77}. Las diferencias en mortalidad y etiología de la NAG respecto al resto de las NAC, se explican más por el estado funcional y las comorbilidades que por la edad o el hecho de residir en un geriátrico^{53, 78}. Aumentan el riesgo de NAG la propensión a broncoaspiración por trastornos deglutorios (secundarios a enfermedad vascular o degenerativa del sistema nervioso), la alimentación por sonda nasogástrica y el uso de sedantes o hipnóticos^{75, 77}. En los pacientes con taquipnea > 20 /min debe realizarse oximetría de pulso. Una saturación de oxígeno < 90% es predictiva de mortalidad y es un factor importante para la decisión de derivación⁷⁹.

El diagnóstico suele dificultarse cuando estos pacientes no expresan claramente sus síntomas; la fiebre puede ser de bajo grado o estar ausente; la presentación clínica ser sutil o estar oculta por las comorbilidades^{79, 80}. Como resultado, se suele demorar la administración de antibióticos o se los usa inapropiadamente.

Estos pacientes con frecuencia se internan. La hospitalización facilita la colonización con microorganismos nosocomiales multirresistentes. Muchas de estas NAG podrían tratarse en la institución geriátrica sin diferencias en la evolución⁷⁶. Deberían hospitalizarse los que tienen inestabilidad clínica y los que necesitan ciertas intervenciones diagnósticas o terapéuticas (radiografía, tratamiento parenteral, oxigenoterapia o control de infecciones). Según Mehr, sería necesario internar a los pacientes con: dificultad respiratoria, depresión del sensorio, gran dependencia, recuento de leucocitos < 5 000 o > 20 000/mm³ e hipotermia⁸¹. En la decisión del traslado al hospital deben considerarse la gravedad de los pacientes, la decisión previa del paciente o de los responsables del mismo de ser o no internado y la capacidad de las instituciones en cuanto a la atención de los pacientes.

NAC en el embarazo: Durante el embarazo, la neumonía es una infección frecuente y es la infección fatal más común, excluyendo causas obstétricas⁸². La mayor incidencia de asma, tabaquismo, deficiencias inmunes (por HIV o debida a medicamentos) y del uso de drogas ilícitas, han aumentado la prevalencia de NAC en los últimos años⁸³. Los patógenos no difieren de los que afectan al resto de la población sana y joven; sin embargo, la incidencia y el curso de algunas virosis respiratorias como influenza y varicela son más complicados en embarazadas. Algunas de las dificultades que presenta la NAC en el embarazo tienen que ver con su diagnóstico. La reticencia en realizar radiografías de tórax en embarazadas

puede retrasar el inicio del tratamiento. Las embarazadas con NAC requieren internación con frecuencia, tanto por la gravedad de sus manifestaciones clínicas como por las alteraciones fisiológicas que acompañan al embarazo (vómitos, anemia, dificultad respiratoria por el aumento del contenido abdominal, etc)⁸⁴. Una complicación prevenible, la aspiración de contenido ácido gástrico descrita originalmente en mujeres durante una operación cesárea, puede presentarse con mucha gravedad y/o ser seguida de neumonía⁸⁵.

NAC en pacientes con EPOC: Esta enfermedad prevalente y en ascenso, vinculada estrechamente al hábito de fumar, es una de las comorbilidades más frecuentes en pacientes con NAC^{27, 28}. Los patógenos más comunes son *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, y gram-negativos aerobios⁸⁶. Pacientes con un $VEF_1 < 35\%$, uso de oxígeno crónico domiciliario, exacerbaciones frecuentes, neumonías previas o uso de esteroides de mantenimiento pueden tener peor pronóstico. Sin embargo, la presencia de EPOC no mostró relación con mortalidad en el estudio de derivación de factores de riesgo de Fine⁵⁵.

3. Diagnóstico

Diagnóstico clínico

El diagnóstico de NAC es clínico, los métodos complementarios permiten confirmarlo, conocer su extensión, identificar la etiología, categorizar la gravedad y reconocer complicaciones. El interrogatorio, el examen físico, la RxTx y el laboratorio son la base del diagnóstico; la confirmación de la etiología depende de exámenes microbiológicos. El número de estudios a realizar depende de la gravedad y de las posibilidades del lugar de asistencia⁴⁷. El diagnóstico requiere de un cuadro clínico compatible (síntomas como fiebre, nueva tos o secreciones purulentas más anomalías respiratorias focales en el examen físico) junto a un infiltrado pulmonar de reciente aparición^{7, 87} **EB**. Pacientes con comorbilidades o edad avanzada pueden tener formas oligosintomáticas⁸. La fiabilidad de los signos físicos está sujeta a variabilidad inter-observador, el diagnóstico por el examen físico fue correcto en menos del 40% de los casos⁸⁸. Además, el interrogatorio puede brindar algunos indicios en la orientación sobre la etiología involucrada. Algunos de esos elementos se muestran en la Tabla 1⁵.

En oportunidades puede ser necesario realizar análisis clínicos de laboratorio, en especial en pacientes que puedan requerir internación. Debe solicitarse sólo aquellos estudios que han demostrado utilidad como indicadores de riesgo^{47, 55}. El hemograma puede ser útil para evaluar el pronóstico; el descenso del hematocrito (< 30%), la leucopenia o una marcada leucocitosis de-

notan gravedad⁴⁷. La oximetría de pulso puede ser utilizada para evaluar la saturación y puede reemplazar o ser complementada con los gases en sangre. Urea, glucemia, función hepatocelular, ionograma y pruebas de coagulación agregan información útil^{89, 90}. En pacientes con neumonía grave que requieren internación en UTI los estudios no difieren en general de los efectuados en cualquier paciente que se interna y deben ser adaptados a la situación clínica.

La RxTx antero-posterior y lateral permite definir: el tipo de infiltrado (alveolar, intersticial, bronconeumónico); complicaciones (derrame pleural, cavitación); imágenes sospechosas de proceso específico (tuberculosis) y extensión (puede tener relación con la gravedad y el pronóstico)⁵. Los diagnósticos diferenciales incluyen atelectasia, enfermedad difusa del parénquima, insuficiencia cardíaca, cáncer de pulmón, bronquiolititis obliterante con neumonía organizativa (BOOP), vasculitis y embolia pulmonar **EB**. La tomografía axial computada de tórax puede demostrar infiltrados en pacientes con RxTx normal⁹¹.

Diagnóstico microbiológico

La sensibilidad y la especificidad de los métodos microbiológicos para establecer la causa de la NAC, son relativamente bajas. Determinar la etiología permite plantear un tratamiento dirigido, rotar racionalmente a la vía oral, evitar el uso inadecuado de antibióticos y conocer la prevalencia y el patrón de sensibilidad a los antibióticos de los patógenos. Esta búsqueda de la etiología debe hacerse empleando criterios de costo-eficiencia; muchos expertos coinciden en que esto se justifica sólo ocasionalmente^{5-9, 20, 60}. Los criterios de diagnóstico etiológico definitivo y probable se transcriben en la Tabla 4⁸ **EC**. Pueden existir etiologías mixtas en las NAC, en especial la asociación de *S. pneumoniae* con patógenos intracelulares⁹².

Menos del 50% de los pacientes con NAC son capaces de producir un esputo de buena calidad (sin antibióticos previos, > 25 polimorfonucleares y < 10 células epiteliales planas bajo lente de 100 aumentos). En ese caso la especificidad del examen directo con tinción de Gram para *S. pneumoniae* y *H. influenzae* sería elevada (97 a 98%)⁹³ **EB**. El cultivo del esputo tiene bajas sensibilidad y especificidad pero puede ser de utilidad frente a la sospecha de *M. tuberculosis* y otros agentes específicos menos prevalentes. También sirve para la vigilancia epidemiológica de algunos agentes como *S. pneumoniae* y *H. influenzae* **EC**. El esputo inducido no se recomienda para el estudio rutinario de la NAC salvo que se desee descartar *M. tuberculosis* o *Pneumocystis carinii*, siempre que se asegure una adecuada protección al personal frente al riesgo de contagio de tuberculosis. Otros especímenes tales como aspirado de tubo endotraqueal

TABLA 4.- Categorías de diagnóstico etiológico en pacientes con NAC

Etiología definitiva

- 1) Aislamiento de un patógeno respiratorio en una muestra estéril: sangre, líquido pleural, punción traqueal aspirativa (PTA), o > 1 000 colonias en el cepillado bronquial
- 2) Aislamiento *Legionella pneumophyla* o *Mycobacterium tuberculosis* en esputo.
- 3) Detección de antígeno de *Legionella pneumophyla* serogrupo 1 en orina
- 4) Seroconversión definida como aumento al menos de cuatro títulos para los siguientes patógenos en dos muestras: fase aguda y convalecencia realizado en paralelo: *Mycoplasmas pneumoniae* (IgG, IgA o IgM), *Coxiella burnetti*, *Legionella pneumophila* (serogrupos 1-6).
- 5) Presencia de anticuerpos IgM > 1/120 contra *Chlamydia pneumoniae*.
- 6) Seroconversión para los siguientes virus respiratorios: virus sincisial respiratorio, parainfluenza 3, influenza A.
- 7) Aglutinación de látex positiva para antígeno neumocócico en la PTA o líquido pleural.
- 8) PCR para la detección de *S. pneumoniae* positiva en la PTA.

Etiología probable

- 1) Aislamiento de un patógeno respiratorio predominante en el cultivo de esputo que presente correlación con el morfotipo hallado en la tinción de Gram., útil en la decisión terapéutica inicial³¹.
- 2) Serología positiva en agudo para *M. pneumoniae* > 1/64; *C. pneumoniae* > 1/512; *L. pneumophila* > 1/256; *Coxiella burnetti* fase I título elevado.; *C. psittaci* ³ 1/32.
- 3) Antígeno urinario por inmunocromatografía positivo para *S. pneumoniae*

o cánula de traqueostomía tienen una utilidad similar a la del esputo.

El análisis cualitativo de una muestra obtenida por broncoscopia tiene el mismo o menor valor que el del esputo expectorado, por lo que se recomienda hacer cultivos cuantitativos del lavado broncoalveolar o del cepillo protegido para aumentar la especificidad de los estudios bacteriológicos. Su uso es recomendable cuando se desea descartar *M. tuberculosis* o *P. carinii* en pacientes que no producen un esputo adecuado; en contados casos de neumonía de diagnóstico incierto, especialmente cuando el paciente no responde al tratamiento estándar; cuando se sospecha obstrucción bronquial tumoral o no, en NAC grave que requiera internación en UTI e intubación y ante un fracaso terapéutico **EB**.

Los hemocultivos (2 muestras en distintos sitios de punción) se reservan para casos que requieran internación. Suelen ser positivos en 5 a 16% de los casos⁹⁴, su utilidad para el diagnóstico, en la evaluación de riesgo y como guía del tratamiento se limitaría a pacientes con NAC grave⁶⁵.

Ante un derrame pleural significativo debe realizarse toracocentesis con examen microbiológico, de pH y citoquímico del líquido. El cultivo positivo tiene pobre sensibilidad pero alta especificidad para la detección del germen **EB**.

Las pruebas serológicas son útiles para detectar gérmenes difíciles de cultivar como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* y virus respiratorios. La infec-

ción viral puede confirmarse buscando antígenos o por reacción de cadena de polimerasa (PCR) en materiales clínicos (hisopados, aspirados, lavados de vías aéreas superiores e inferiores, biopsias o en sangre); por serología y por aislamiento en cultivos.

Respecto a la evaluación diagnóstica en personas de bajos recursos, el médico debe extremar las medidas para suministrar un manejo diagnóstico y terapéutico adecuado. Frente a la imposibilidad de obtener una RxTx en un paciente joven, sin comorbilidades y con poco impacto de la enfermedad, es aceptable hacer el diagnóstico y prescribir el tratamiento a través de la clínica, sin detrimento para el paciente⁹⁵. En los casos que presenten elementos sugestivos de un curso complicado, lo cual sucede en una minoría de las NAC, debería procederse a su derivación.

Evaluación diagnóstica en pacientes con sospecha de NAC.

Frente a la necesidad de ofrecer lineamientos para elegir la metodología diagnóstica adoptamos, con ligeras modificaciones, las recomendaciones de opción mínima y máxima realizadas en 1997 por la guía de Práctica Clínica para NAC⁵. Opción mínima indica la intensidad de medidas diagnósticas que representan el límite inferior aceptable para una buena calidad de evaluación, y opción máxima, medidas por encima de las cuales cualquier esfuerzo diagnóstico puede considerarse exagerado. Recomendamos:

En ambulatorios menores de 65 años y sin comorbilidades:

- a) Opción mínima: RxTx de frente
- b) Opción máxima: RxTx de frente y perfil, Gram y cultivo de esputo y recuento y fórmula leucocitarios

En ambulatorios ³ 65 años o con comorbilidades:

- a) Opción mínima: RxTx de frente + laboratorio básico (hemograma, uremia, glucemia, orina)
- b) Opción máxima: RxTx de frente y perfil + laboratorio básico + Gram y cultivo de esputo

En internados (neumonía "moderada", no en UTI):

- a) Opción mínima: RxTx de frente + laboratorio según la situación clínica + exámenes microbiológicos habituales
- b) Opción máxima: RxTx de frente y perfil + gases en sangre (u oximetría) + exámenes microbiológicos especiales

En NAC grave (internados en UTI):

- a) Opción mínima: RxTx de frente y perfil + laboratorio según la situación clínica + exámenes microbiológicos habituales (incluyendo virus de inmunodeficiencia humana con consentimiento) + gases en sangre.
- b) Opción máxima: ídem al anterior + exámenes microbiológicos especiales + considerar realizar estudios broncoscópicos con muestreo para bacteriología en pacientes intubados.

4. Tratamiento antimicrobiano de la NAC

El mejor tratamiento antibiótico es el que cura con restitución social precoz, induce mínimas reacciones adversas, y presenta costos ecológicos y financieros óptimos. Se debe ser eficiente en la utilización de los recursos, más aún en países en desarrollo y/o con crisis económica y social como ocurre en la mayor parte de Latinoamérica. El objetivo de estas recomendaciones es asistir al médico que atiende pacientes adultos inmunocompetentes con NAC, ofreciéndole un abordaje racional y práctico para el tratamiento antimicrobiano empírico inicial, basado en algunos principios.

Fundamentos del tratamiento antibiótico en la NAC

El tratamiento antibiótico debe aplicarse frente a un diagnóstico de NAC bien fundado, evitando hacerlo en infecciones banales de etiología habitualmente viral tal como la bronquitis aguda⁹⁶ **EC**. En la práctica, el patógeno ra-

ramente se conoce de antemano y por ende el tratamiento inicial es empírico, debiendo ser activo frente a los patógenos más probables. La recomendación del antibiótico debe hacerse frente a un diagnóstico clínico, basándose en datos epidemiológicos y/o antecedentes del enfermo que ayuden a predecir los patógenos blanco. Si bien algunos agentes tienen similar resistencia en todo el mundo (*Moraxella catarrhalis*, micoplasma, clamidia y legionella), en otros la situación varía localmente; por esto es importante realizar estudios regionales, adecuadamente diseñados, de vigilancia de la resistencia en patógenos respiratorios. Un retraso del tratamiento de más de 8 horas luego de la consulta aumenta la mortalidad⁶⁶ **EB**.

Streptococcus pneumoniae sigue siendo el principal agente etiológico. Las variaciones en su perfil de resistencia a los antibióticos beta-lactámicos han tenido escaso impacto clínico en infecciones respiratorias, especialmente en NAC⁹⁷⁻¹⁰². Las consideraciones farmacodinámicas, que distinguen claramente la importancia clínica de la resistencia entre infecciones meníngeas y extrameningeas, junto con la información proveniente de sistemas de vigilancia de resistencia, que muestran que prácticamente no se han identificado cepas con CIM > 4 mg/L en NAC en la Argentina, constituyen la base para recomendar dosis altas de penicilina o aminopenicilinas en el tratamiento de la NAC por neumococo, ya que así se alcanzan concentraciones antibióticas en secreciones respiratorias y parénquima pulmonar superiores a la CIM, aún en neumococos resistentes^{37-39, 103-105}. Es recomendable que el tratamiento antibiótico inicial de un paciente con NAC siempre tenga adecuada actividad frente a *S. pneumoniae*.

Es preferible tratar la NAC con un solo antibiótico. El tratamiento combinado conlleva mayor costo y toxicidad, por lo que tiene indicación acotada. Se recomienda en NAC grave en pacientes que requieren internación en UTI y en infecciones documentadas o de alta sospecha por *P. aeruginosa* **EC**. En infecciones mixtas (*S. pneumoniae* más agentes atípicos) y en infección bacteriémica por neumococo en pacientes con NAC grave existen estudios que sugieren ventajas del tratamiento combinado; son necesarios estudios prospectivos para confirmar estos resultados^{78, 106, 107} **EB**.

La predicción de la etiología basada en la clínica como fundamento para indicar un tratamiento es controvertida. Sin embargo, una presentación clínica característica (comienzo brusco, dolor pleurítico) y sobre todo hallazgos fuertemente sugestivos de neumococo (esputo categórico o un antígeno urinario positivo), pueden justificar el dirigir el tratamiento hacia esa etiología^{60, 108} **EB**.

La estrategia de tratamiento de la NAC exige racionalidad en el uso de antibióticos, usando antibióticos activos frente a los patógenos blanco y prudencia en su uso para contener el fenómeno de resistencia bacteriana.

Algunas recomendaciones para combatir la resistencia incluyen restringir el uso de cefalosporinas de 3ª generación y vancomicina en internados, ya que favorece el desarrollo de resistencia en bacilos gram-negativos y enterococo. Los macrólidos preocupan por el incremento de resistencia relacionado con su uso exagerado; se ha descrito fracaso clínico en bacteriemia por gérmenes resistentes en pacientes bajo este tratamiento^{109, 110}. Respecto a las fluoroquinolonas, se recomienda usarlas con prudencia ya que su uso indiscriminado en otras infecciones respiratorias y no respiratorias menos graves aceleraría el desarrollo de resistencia en *S. pneumoniae* y gram-negativos¹¹¹⁻¹¹³. No debe utilizarse cotrimoxazol en el tratamiento empírico de la NAC ya que la resistencia de los patógenos respiratorios es muy elevada¹⁰¹.

Reiterar sistemáticamente la indicación de la misma clase de antibióticos en pacientes con infecciones respiratorias frecuentes se correlaciona con la aparición de resistencia y podría ser indicación de utilizar antibióticos de otro grupo (entre β -lactámicos, macrólidos, fluoroquinolonas, etc) o individualizar mejor la dosis^{109, 114-117} **EC**.

En esta guía solo se recomiendan antibióticos y presentaciones disponibles en el comercio en Argentina. Algunos antibióticos activos frente a los patógenos de NAC no han sido analizados en la reunión de consenso por haber sido comercializados posteriormente; entre ellos la telitromicina, un nuevo ketólido derivado de los macrólidos que tiene acción sobre la mayoría de los patógenos productores de NAC, incluyendo aquellos resistentes a macrólidos y lincosaminas^{118, 119}.

Antibióticos no recomendados en esta guía podrían resultar adecuados en algunas circunstancias, incluyen al cloranfenicol, cuya actividad y sensibilidad podrían hacerlo útil frente a la mayoría de los patógenos de NAC; su costo es bajo y si bien puede producir aplasia medular, se continúa utilizando en algunos lugares de Latinoamérica¹²⁰ **EC**. La doxiciclina es un antibiótico cuya utilización podría ser revalorizada si nuevos datos epidemiológicos confirman su actividad en nuestro medio. Deberían confirmarse por ensayos clínicos la eficacia y seguridad de estos últimos regímenes.

Un grupo reducido de pacientes puede sufrir NAC por *Pseudomonas aeruginosa*, entre ellos enfermos con NAC grave internados en UTI. Se presenta en pacientes con condición predisponente como grave alteración estructural del pulmón, especialmente bronquiectasias, EPOC avanzada, enfermedad fibroquística o internación previa y/o uso de maniobras invasivas vinculadas a la terapia respiratoria. Este agente también se asocia a mayor mortalidad^{48, 121, 122} **EC**.

Cuando la NAC se presenta durante el embarazo conlleva mayor riesgo de morbilidad y complicaciones. El diagnóstico precoz y el inicio a tiempo de un tratamiento adecuado mejoran el pronóstico. Se deben evaluar los riesgos de la infección junto con los de los efectos

adversos de las drogas sobre madre e hijo en gestación.

Esquemas de tratamiento antibiótico empírico

Grupo 1 (pacientes ambulatorios): El punto de partida de la prescripción de antibióticos es la presunción de una causa bacteriana. La NAC en pacientes ambulatorios es en general un proceso de curso benigno pero ocasionalmente puede evolucionar hacia una enfermedad grave. La prescripción deberá hacerse teniendo en cuenta la incidencia y el patrón de resistencia de los agentes considerados en el grupo poblacional y en el área geográfica en cuestión. *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno más común y potencialmente causante de cuadros más graves, pero además debe considerarse la frecuencia significativa de gérmenes intracelulares causantes de NAC en estos pacientes (Tabla 2). Si bien la amoxicilina no es activa frente a todos los patógenos del grupo 1, es aceptable su uso inicial en pacientes ambulatorios jóvenes y sin comorbilidades, ya que en ellos un eventual tratamiento inapropiado sin respuesta a las 72 horas puede corregirse sin correr mayores riesgos¹²³. Macrólidos y doxiciclina cubren la mayoría de estos patógenos blanco y son una indicación alternativa de inicio. Los pacientes con NAC de manejo ambulatorio mayores de 65 años, fumadores y/o con comorbilidades (EPOC, insuficiencia cardíaca, diabetes, alcoholismo crónico, insuficiencia renal crónica, ver Tabla 1) pueden presentar *H. influenzae* (potencial productor de β -lactamasas), *S. aureus*, e infrecuentemente BGNA, por lo que los antibióticos deben elegirse considerando estas etiologías (Tabla 5).

Grupo 2 (internados en sala general): La internación en sala general se debe casi siempre a la presencia de factores de riesgo de curso complicado. En este grupo los patógenos blanco son *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, virus respiratorios, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, BGNA y, menos frecuentemente, *Legionella* sp. Una aminopenicilina más inhibidor de beta-lactamasas, o una cefalosporina de tercera generación, tienen actividad frente a la mayoría de las causas bacterianas. La cobertura inicial de gérmenes atípicos en este grupo es discutida. Dado que han sido descriptos pocos casos de *Legionella* en nuestra región, y que existen argumentos a favor y en contra de cubrir gérmenes atípicos en los pacientes de este grupo, podría no ser necesario el uso siempre de antibióticos con actividad frente a estas bacterias intracelulares en muchos de los pacientes con NAC que requieren internación en sala general^{19, 27, 124}. De modo similar al grupo 1, los mayores de 65 años, fumadores y/o con comorbilidades o residentes en geriátricos (Tabla 1) pueden presentar *H. influenzae* (potencial productor de β -lactamasas), *S.*

aureus, e infrecuentemente BGNA, por lo que los antibióticos deben elegirse considerando estas etiologías (Tabla 5). Cuando la causa de internación es un motivo social o imposibilidad de recibir la medicación por vía enteral, los patógenos blanco y cobertura antibiótica recomendada siguen siendo los correspondientes al grupo 1. Un grupo seleccionado de pacientes: menores de 65 años sin comorbilidades, con cuadro clínico sugestivo y evidencia confiable (directo de esputo o antígenos) de etiología neumocócica y sin criterios de severidad, podría tratarse con ampicilina IV; en ellos, claritromicina o clindamicina por vía intravenosa podrían ser alternativas (Tabla 5).

Grupo 3 (neumonía grave, internados en terapia intensiva): El motivo más frecuente de internación en estas unidades es insuficiencia respiratoria, necesidad de monitoreo hemodinámico o shock¹²⁵. Los microorganismos causales son casi los mismos que para el grupo 2, con mayor frecuencia de etiología mixta y bacilos gramnegativos incluyendo *P. aeruginosa*^{48, 121}. Los pacientes con NAC grave tienen alta mortalidad; la misma ha sido relacionada – entre otras causas – al uso de antibióticos inadecuados, de modo que es crítico iniciar rápidamente el esquema empírico usando antimicrobianos efectivos contra los patógenos involucrados^{48, 64}. La combinación de β -lactámicos (aminopenicilina) + inhibidor de β -lactamasas o ceftriaxona/cefotaxima asociados a un macrólido o a una fluoroquinolona (por su acción frente a intracelulares), brindan una adecuada cobertura en la mayoría de estos casos. Las evidencias sugieren que el NAC por neumococo tiene mejor evolución si es tratada con 2 antibióticos a los cuales es sensible que con uno, por lo cual se justificaría ampliar la cobertura^{78, 106, 107}. Cuando existan factores de riesgo para *P. aeruginosa* deberían cubrirse; en general se acepta que deben usarse 2 anti-bióticos activos frente al mismo, además de cubrir al resto de los patógenos potenciales (ver más abajo)¹²¹ (Tabla 5).

Tratamiento en situaciones especiales

Embarazo: El embarazo no predispone a etiologías específicas, debiendo considerarse las ya enumeradas. Se recomienda usar los antibióticos de mayor seguridad para el feto, como β -lactámicos, eritromicina (etilsuccinato, no estolato) y azitromicina. Evitar usar otros macrólidos, fluoroquinolonas, doxiciclina y aminoglucósidos, a menos que representen las únicas opciones terapéuticas.

Factores de riesgo para *P. aeruginosa*: Este agente se asocia con NAC grave, aunque puede provocar cuadros menos serios. Aun cuando el paciente pueda estar internado en sala general, se recomiendan los mismos regímenes terapéuticos del Grupo 3 b, con actividad frente

a *P. aeruginosa* y el resto de los patógenos del grupo 3a. (Tabla 5).

Aspirativa: Puede usarse aminopenicilina + inhibidor de β -lactamasas como monoterapia. La clindamicina es una alternativa. Si hay riesgo de infección por BGNA (infección mixta) se sugiere combinar un antibiótico con actividad frente a estos microorganismos (ciprofloxacina o cefalosporina de tercera generación) con un anti-naeróbico (clindamicina o metronidazol) (Tabla 5).

EPOC: El tratamiento de individuos con comorbilidades es apropiado para los pacientes con EPOC y NAC. Datos controvertidos sugieren que agregar corticoides mejoraría el pronóstico en ellos¹²⁶ **EC**.

5. Duración del tratamiento y evaluación de la respuesta

No hay evidencias de peso que permitan hacer una recomendación fundada acerca de la duración del tratamiento de la NAC. El tratamiento busca eliminar al microorganismo patógeno rápidamente, y esto probablemente ocurra en no más de 3 días para *S. pneumoniae*. El cuadro clínico tarda mucho más en mejorar ya que depende de las alteraciones fisiológicas que persisten más allá de la eliminación del agente infectante. La duración del tratamiento dependerá finalmente del juicio clínico del médico que atienda al paciente, en forma orientativa puede decirse que una NAC leve a moderada puede curar con 7 días de tratamiento. Los internados pueden necesitar hasta 10 a 14 días y no se justificaría prolongar el tratamiento más allá.

Recientes estudios clínicos indican que en las NAC que requieren internación es posible cambiar el antibiótico desde la vía IV a la oral rápidamente, una vez que el paciente muestra evidencias de mejoría clínica durante los primeros días de hospitalización. La terapia oral precoz puede ser secuencial (cuando en el pasaje se usa la misma droga con niveles séricos equivalentes y similar biodisponibilidad) o desescalada: cuando se disminuye el nivel de la droga en sangre al realizar el pasaje. La evolución clínica usando las distintas modalidades no suele mostrar diferencias. El paciente candidato a realizar el cambio de la terapia IV a oral debe reunir algunos criterios, a saber: mejoría de la tos y taquipnea, temperatura menor de 37,8°C durante 8 hs. y adecuadas ingesta oral y absorción gastrointestinal, que no interfieran con la disponibilidad de la medicación. Entre los pacientes no aptos para el cambio precoz (*switch therapy*) se encuentran los que han tenido bacteriemia por *Staphylococcus sp.*, infección por *P. aeruginosa*, por *S. pneumoniae* con compromiso extrapulmonar y neumonía por *Legionella*. Los agentes antimicrobianos deben reunir ciertas características para ser aptos para terapia *switch*, incluyendo: buena absorción, adecuado nivel en

TABLA 5.- Esquemas recomendados de tratamiento empírico inicial en NAC

GRUPO 1: Pacientes ambulatorios *

a. Menores de 65 años sin comorbilidades

Patógenos blanco: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*

	Antibiótico	Dosis y vía de administración	Comentarios
Tratamiento sugerido	Amoxicilina	1 gr c/8-12 hs - Oral	
Alternativas y alérgicos	Eritromicina	500 mg c/6 hs - Oral	El orden es aleatorio; la elección del macrólido depende de la tolerancia, la disponibilidad y el costo
	Claritromicina	500 mg c/12 hs - Oral	
	Azitromicina	500 mg el 1 ^{er} día, luego 250 mg/día, x 4 días - Oral	
	Roxitromicina	150 mg c/12 hs - Oral	
	Doxiciclina	100 mg c/12 hs - Oral	

b. Con comorbilidades y/o mayores de 65 años

Patógenos blanco: *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus* y bacilos gram negativos aerobios (BGNA)

	Antibiótico	Dosis y vía de administración	Comentarios
Tratamiento sugerido	Amoxicilina/clavulanato	875/125 mg c/8-12 hs - Oral	1. El orden de elección de la fluorquinolonas es aleatorio 2. Ceftriaxona: NO en alérgicos
	Amoxicilina/sulbactam	875/125 mg c/8-12 hs - Oral	
Alternativas y alérgicos	Gatifloxacina	400 mg c/24 hs - Oral	
	Levofloxacina	500 mg c/24 hs - Oral	
	Moxifloxacina	400 mg c/24 hs - Oral	
	Ceftriaxona	1 gr c/24 hs - IM	

GRUPO 2: Pacientes que requieren internación en sala general*

a. Menores de 65 años, sin comorbilidades y con fuerte sospecha de etiología neumocócica

Patógenos blanco: *S.pneumoniae*

	Antibiótico	Dosis y vía de administración	Comentarios
Tratamiento sugerido	Ampicilina	1 g c/6 hs - IV	El orden es aleatorio; la elección depende de la disponibilidad y el costo
Alternativas y alérgicos	Claritromicina	500 mg c/12 hs - IV	
	Clindamicina	600 mg c/8 hs - IV	
	Gatifloxacina	400 mg c/24 hs - IV	
	Levofloxacina	500 mg c/24 hs - IV	

b. Con comorbilidades y/o mayores de 65 años

Patógenos blanco: *S. Pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, BGNA, *L. pneumophila*

Tratamiento sugerido	Ampicilina/sulbactam, o Amoxicilina/clavulanato, o Amoxicilina/sulbactam	1.5 g c/8 hs - IV	1. La combinación de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas tienen menor potencial de inducir resistencia en internación que las cefalosporinas de tercera generación
	± Claritromicina o Ciprofloxacina	500 mg c/12 hs - IV 400 mg c/12 hs - IV	
	Alternativa	Ceftriaxona, o Cefotaxima	
Alérgicos		± Claritromicina o Ciprofloxacina	500 mg c/12 hs - IV 400 mg c/12 hs - IV
	Gatifloxacina, o Levofloxacina,	400 mg c/24 hs - IV 500 mg c/24 hs - IV	
	+ Ciprofloxacina Clindamicina	400 mg c/12 hs - IV 600 mg c/8 hs - IV	

* Si el paciente es internado por motivos sociales el tratamiento que debe recibir es el que corresponde a pacientes ambulatorios

GRUPO 3: Pacientes con NAC grave que requieren internación en UTI

a. Sin factores de riesgo para *P. aeruginosa*Patógenos blanco: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, BGNA, *L. pneumophila*

	Antibiótico	Dosis y vía de administración	Comentarios
Tratamiento sugerido	Ampicilina/sulbactam, o	1.5 g c/8 hs - IV	1. La combinación de β-lactámicos con inhibidores de β-lactamasas tienen menor potencial de inducir resistencia en internación que las cefalosporinas de tercera generación 2. Si claritromicina o quinolonas respiratorias IV no estuvieran disponibles se pueden reemplazar por ciprofloxacina IV.
	Amoxicilina/clavulanato, o	1.5 g c/8 hs - IV	
	Amoxicilina/sulbactam	1.5 g c/8 hs - IV	
	+		
	Claritromicina, o	500 mg c/12 hs - IV	
Alternativa	Gatifloxacina, o	400 mg c/24 hs - IV	3. Si claritromicina o quinolonas IV no estuvieran disponibles y sin factores que alteren la absorción de antibióticos, podrán reemplazarse por: macrólidos, doxiciclina o quinolonas respiratorias por vía oral o sonda nasogástrica
	Levofloxacina	750 mg c/24 hs - IV	
	+		
	Ceftriaxona, o	1-2 gr c/24 hs - IV	
	Cefotaxima	1 gr c/6 hs - IV	
Alérgicos	+		
	Claritromicina, o	500 mg c/12 hs - IV	
	Gatifloxacina, o	400 mg c/24 hs - IV	
	Levofloxacina	750 mg c/24 hs - IV	
	+		
	Clindamicina	600 mg c/8 hs - IV	

GRUPO 3: Pacientes con NAC grave que requieren internación en UTI

b. Con factores de riesgo para *P. aeruginosa*Patógenos blanco: *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, BGNA, *L. pneumophila*

	Antibiótico	Dosis y vía de administración	Comentarios
Tratamiento sugerido	Cefepima, o	2 g c/12 hs - IV	1. Se recomienda utilizar 2 antibióticos con actividad frente a <i>P. aeruginosa</i> , asegurando además cobertura frente a <i>S. pneumoniae</i> y los otros patógenos blanco.
	Piperacilina/tazobactam	4,5 g c/8 hs - IV	
	+		
Alternativas	Ciprofloxacina	400 mg c/8 hs - IV	2. Tener en cuenta que la ceftazidima no tiene actividad útil frente a <i>S. pneumoniae</i> . Si bien podría ser mejor usar un carbapenem, se prefiere no colocarlo dentro del cuadro para limitar el uso de este antimicrobiano en este tipo de indicaciones intentando prevenir el desarrollo de resistencias.
	+		
	Cefepima, o	2 g c/12 hs - IV	
	Piperacilina/tazobactam	4,5 g c/8 hs - IV	
	+		
	Amikacina	15 mg/kg/día (en una dosis única diaria) - IV	
	+		
Claritromicina	500 mg c/12 hs - IV		
Alérgicos	Ceftazidima	2 g c/8 hs - IV	
	+		
	Gatifloxacina, o	400 mg c/24 hs - IV	
	Levofloxacina	750 mg c/24 hs - IV	
	+		
	Aztreonam	2 g c/8 hs - IV	
	+		
Amikacina	15 mg/kg/día (en una dosis única diaria) - IV		
	+		
	Gatifloxacina, o	400 mg c/24 hs - IV	
	Levofloxacina	750 mg c/24 hs - IV	

sangre y posología adecuada. Que el paciente pueda pasar rápidamente a la vía oral no necesariamente significa que sea apto para el alta hospitalaria temprana. Puede dejar el hospital rápidamente luego de pasar a la vía oral, o permanecer en el hospital, sobre todo cuando

presenta comorbilidades como insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, arritmia; necesita realizarse estudios (fibrobroncoscopia) o necesita continuar su control o tratamiento intrahospitalario por otros problemas diferentes de la NAC, incluyendo razones sociales.

Neumonías que no responden al tratamiento

La neumonía que no responde se define por la persistencia del infiltrado acompañada de fiebre, producción de esputo, dolor torácico o disnea, más allá del tiempo estimado para su resolución¹²⁷. La falta de respuesta puede ser temprana: falta de evidencia de respuesta clínica a las 72 horas de iniciado el antibiótico (falla de tratamiento); o tardía: inadecuada mejoría radiológica a los 40 días de comenzado el tratamiento (resolución lenta).

La resolución lenta está básicamente relacionada con la alteración de los mecanismos de defensa, esto se observa en diabetes, insuficiencia cardíaca, falla renal aguda o crónica, alcoholismo, cáncer y edad mayor de 65 años¹²⁸⁻¹³¹. En general es más común en hospitalizados que en ambulatorios, señalando que la gravedad de la neumonía o la presencia de comorbilidad puede ser importante.

Frente a una neumonía con falla temprana se debe reconsiderar si el diagnóstico de NAC fue correcto, si tiene un curso clínico que es más prolongado que lo previsto, si el tratamiento instituido es apropiado y si está presente un patógeno inusual y/o resistente al tratamiento administrado:

Curso prolongado: La historia natural de la NAC está determinada por factores del huésped y la virulencia del agente causal. La mayoría de los pacientes mejoran clínicamente al cabo de 3 días. La RxTx requiere mayor tiempo para su resolución, por lo que sólo se justifica su repetición frecuente cuando el cuadro general presenta un curso tórpido. La mayor parte de los estudios que evaluaron la resolución radiológica se realizaron en pacientes hospitalizados. La resolución del infiltrado ocurre a las 2 semanas en la mitad, a las 4 semanas en dos tercios y a las 6 semanas en tres cuartas partes de los casos¹³². **EB.** El tabaquismo, el alcoholismo, la presencia de derrame pleural paraneumónico, y la etiología por *Legionella*, *S. aureus* y gram-negativos entéricos se asocian a una resolución más lenta. El tratamiento inapropiado es otro motivo de lenta evolución.

Tratamiento inapropiado: puede deberse a error en la administración del antibiótico, por dosis bajas o porque la vía utilizada no es la adecuada (por ej. mala absorción intestinal por íleo paralítico; mala adherencia del paciente, quien no recibió la dosis indicada o suspendió personalmente el antibiótico; insuficientes niveles plasmáticos o tisulares: cuando se encuentran por debajo de la CIM, especialmente en las NAC bacteriémicas, o en pacientes con enfermedad estructural del pulmón que no consiguen concentraciones tisulares adecuadas; (por ej. bronquiectasias y abscesos); interacciones medicamentosas que impiden la absorción adecuada; resistencia bacteriana: como ejemplo una infección por *H. influenzae* que no está cubierto por el esquema empírico inicial o una etiología viral; patógenos inusuales que

no responden al tratamiento no suelen ser cubiertos por esquemas empíricos ni detectados por los exámenes bacteriológicos de rutina, incluyendo las micobacterias, hantavirus, leptospira, micosis, *Actinomyces sp.*, *P. carinii*, *Bacillus anthracis*, *Pasteurella multocida*, *P. pestis* y *Francisella tularensis*.

Diagnóstico incorrecto: la NAC no es la única causa de fiebre con infiltrados pulmonares; una embolia de pulmón, procesos de etiología diversa como BOOP o neumonía eosinofílica crónica, aspiración de partículas o contenido gástrico no-infeccioso, enfermedades inmunológicas, neoplasias y toxicidad por drogas pueden tener presentaciones similares. La BOOP se presenta con fiebre, disnea y decaimiento acompañados de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax; el diagnóstico es establecido por biopsia broncoscópica o quirúrgica¹³³. La neumonía eosinofílica crónica se manifiesta por síntomas generales, tos y fiebre, generalmente con infiltrados bilaterales periféricos que responden a los corticoides. La aspiración puede causar también infiltrados y fiebre de causa no-infecciosa, dependiendo de su patogenia, la aspiración puede ser recurrente. Entre las enfermedades inmunológicas, la granulomatosis de Wegener, la neumonitis lúpica y las vasculitis pueden presentarse con infiltrados segmentarios en un tercio de los casos. Las neoplasias (especialmente el carcinoma bronquioloalveolar¹²⁸) o los linfomas¹³⁴, pueden confundirse con una NAC; también los tumores endoluminales pueden producir una neumonía postobstructiva que aun puede responder al tratamiento antibiótico, lo cual suele retardar el diagnóstico del tumor. Las drogas suelen presentar un compromiso difuso del pulmón, sin embargo, algunas drogas como la amiodarona, pueden presentarse como infiltrados alveolares localizados.

Evaluación diagnóstica: La falla de tratamiento temprana o tardía requiere revisar los cultivos y tomar nuevas muestras, prefiriendo los métodos de mayor sensibilidad y especificidad. La broncoscopia puede ser útil en esta circunstancia en más de la mitad de los casos^{128, 135}; se debe recolectar el material de LBA y/o cepillo protegido y además realizar biopsia transbronquial cuando se sospecha una causa no-infecciosa¹³⁶. La TAC de tórax puede ser útil para determinar la extensión y características de la enfermedad en la NAC que no responde.

6. Tratamiento no antimicrobiano y prevención

Hidratación

En pacientes internados con NAC, y principalmente los mayores de 65 años, el suministro de fluidos es fundamental debido a que frecuentemente presentan disminución del volumen intravascular y requieren hidratación intravenosa con cristaloides. En ancianos, las pérdidas

de líquido por hiperventilación y sudoración por hipertermia pueden no ser adecuadamente contrabalanceadas, con el ingreso por vía oral, especialmente cuando existe alteración cognitiva. En pacientes con sepsis por neumonía u otras causas, la administración inicial de cristaloides e inotrópicos con monitoreo y objetivos hemodinámicos definidos mostró disminución de la mortalidad respecto al manejo convencional¹³⁷ **EA**.

Aunque es indispensable mantener un volumen circulante adecuado, la neumonía es un proceso inflamatorio, que puede generar edema alveolar por alteraciones en la permeabilidad capilar y empeorar la situación respiratoria, si la cantidad de líquidos aportados es excesiva. La elevación de la presión hidrostática asociada con el incremento de la permeabilidad capilar puede aumentar el agua intrapulmonar, con deterioro consecuente de la oxigenación. Se ha sugerido que una disminución del aporte de fluidos o la realización de balance hídrico negativo podría disminuir la morbi-mortalidad en pacientes con injuria pulmonar aguda o síndrome de distrés respiratorio agudo¹³⁸ **EC**, pero no hay evidencia suficiente que soporte que la restricción de líquidos o el uso sistemático de diuréticos disminuya la mortalidad en esta patología¹³⁹ **EA**.

Soporte nutricional

El estado nutricional juega un papel importante en el funcionamiento del sistema inmunitario, habiéndose determinado que los pacientes añosos con mal estado nutricional tienen mayor incidencia de NAC^{43, 70}. Es un factor a tener en cuenta tanto para la prevención de NAC como para disminuir el riesgo de muerte¹⁴⁰. Las indicaciones para el soporte nutricional incluyen la desnutrición previa, la imposibilidad de alimentación oral actual y la presencia de fallos orgánicos¹⁴¹. El inicio temprano de la nutrición puede acelerar la recuperación de los enfermos y disminuir la aparición de infecciones nosocomiales y otras complicaciones.

En los pacientes con NAC la mejoría del estado nutricional favorece su recuperación, y la nutrición debe ser iniciada lo más temprano posible⁴³ **EB**. En pacientes que no puedan alimentarse bien por vía oral (trastornos deglutorios, compromiso del sensorio, etc.) se recomienda la nutrición enteral, ya que mantiene la integridad de la barrera gastrointestinal con reducción del riesgo de sepsis y otras complicaciones severas y acarrea menos costos que la nutrición parenteral¹⁴²⁻¹⁴⁴ **EA**.

Oxigenoterapia

La neumonía puede generar deterioro del intercambio gaseoso debido a su extensión, al compromiso de un pulmón previamente enfermo o a ambas causas. La

hipoxemia suele obedecer a una reducción de la relación ventilación/perfusión (V/Q) que puede llegar al *shunt* intrapulmonar.

Dado que el reconocimiento clínico de la hipoxemia no es fiable, es recomendable medir la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) y si está disminuida, administrar oxígeno (O₂) para corregirla a valores superiores a 92%. En los portadores de EPOC es conveniente el control con gases en sangre: la corrección a valores normales puede inducir hipercapnia con acidosis y deterioro clínico; en estos enfermos se debe administrar O₂ con fracciones de oxígeno adecuadas para alcanzar valores de PaO₂ de 55-60 mmHg (suele corresponder a SaO₂ 88-90%), evitando superar estos niveles. El objetivo de la oxigenoterapia es aumentar el contenido arterial de O₂, evitando las concentraciones tóxicas.

Cuando la hipoxemia es leve, se puede alcanzar la corrección utilizando cánulas nasales con flujo de 1 - 5 L/min que cumplen con el objetivo y resultan cómodas para el paciente. Las máscaras tipo Venturi proporcionan fracciones inspiradas de oxígeno de diferente magnitud de entre 0,24 y 0,50 con seguridad; están especialmente indicadas cuando se desea evitar el riesgo de inducir hipercapnia secundaria a la corrección de la hipoxemia. Se ha demostrado que la administración de oxígeno disminuye la morbi-mortalidad de los pacientes internados por NAC¹⁴⁵ **EC**. Se debe monitorizar el resultado obtenido midiendo la saturación arterial de O₂ por oximetría, o determinando los gases en sangre arterial.

Humidificación, kinesioterapia torácica y mucolíticos

Excepto en pacientes traqueostomizados o con tubo endotraqueal, no está demostrado que los pacientes que reciben oxígeno a flujo bajo o moderado se beneficien del uso de sistemas de humidificación¹⁴⁶.

Tanto la utilización de mucolíticos como las maniobras de vibración y percusión no han demostrado fehacientemente su utilidad en la neumonía¹⁴⁷ **EA**. Por otro lado, el drenaje postural, la tos asistida y la kinesioterapia torácica pueden ayudar en pacientes con un volumen diario de expectoración > 25 ml o con atelectasias, en quienes se ha demostrado mejoría en el intercambio de gases¹⁴⁸ **EA**.

Si bien la kinesioterapia no parece modificar la evolución en la NAC, quienes manejan estos enfermos opinan que contribuye a mejorar el manejo de secreciones en pacientes añosos o debilitados, con tos inefectiva **EC**.

Cuando se decida utilizar fisioterapia respiratoria, se recomienda la administración previa de broncodilatadores para evitar la inducción de broncoespasmo por la fisioterapia y para incrementar la eliminación de secreciones¹⁴⁹.

Broncodilatadores

El uso de β -agonistas (como salbutamol o fenoterol) y/o anticolinérgicos (bromuro de ipratropio), está indicada en pacientes con NAC portadores de patología obstructiva conocida: asma, EPOC, bronquiectasias, enfermedad fibroquística, o ante la presencia de broncoespasmo. Se deben administrar por vía inhalatoria (nebulización o aerosol con espaciador)^{145, 149}.

Proteína C recombinante humana activada (dotrecogin alfa activado)

Recientemente se ha demostrado que la administración de dotrecogin alfa activado en pacientes con sepsis y disfunción orgánica por neumonía u otras causas, reduce la mortalidad en pacientes con formas clínicas graves evaluadas por escore de APACHE ³ a 25 puntos¹⁵⁰ **EA**. Si bien se obtuvieron estos beneficios, debe tenerse en cuenta que se trata de un tratamiento altamente costoso y que puede generar complicaciones hemorrágicas.

Glucocorticoides en la NAC

Los corticoides intervienen en la modulación de la respuesta inflamatoria en el pulmón, pero su rol en la neumonía bacteriana no está establecido¹⁵¹ **EC**. En pacientes portadores de EPOC que sufren exacerbación por neumonía con obstrucción al flujo aéreo significativa, se puede administrar corticoides si la respuesta a broncodilatadores es inadecuada y han previamente respondido a esteroides¹⁵² **EA**.

Tratamiento del fallo respiratorio

Un 14% de los enfermos ventilados en terapia intensiva corresponde a pacientes con neumonía y fallo respiratorio agudo¹⁵³. La mortalidad de los pacientes con NAC internados en las UTI que requieren ventilación mecánica convencional con intubación endotraqueal (IET) es muy alta^{62, 64, 153}.

Si bien no se dispone de estudios controlados con número amplio de enfermos, distintos ensayos muestran una respuesta favorable a la aplicación de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en pacientes con NAC y falla respiratoria aguda: mejoría del intercambio gaseoso, reducción de la necesidad de ventilación mecánica convencional y de sus complicaciones y disminución de la mortalidad en portadores de enfermedad pulmonar crónica que cursan con NAC¹⁵⁴⁻¹⁵⁸. Todavía no puede recomendarse su uso rutinario en la NAC con falla respiratoria aguda. En pacientes seleccionados que no mejoran con medidas convencionales de oxigenación, puede utilizarse la VMNI con el fin de disminuir la IET, las complicaciones asociadas a la ventilación mecánica conven-

cional y los días de estadía en UTI y en el hospital¹⁵⁶ **EB**. El procedimiento debe realizarse en un ámbito adecuado, por un equipo familiarizado con la técnica y sus riesgos; habrá de utilizarse bajo estricto control, evitando demorar la IET cuando la evolución no es favorable en las primeras horas de utilizado.

Manejo del derrame paraneumónico y del empiema

Hasta el 57% de los pacientes puede tener derrame paraneumónico. Un 5 a 7% de los que se internan pueden sufrir empiema¹⁵⁹. La incidencia de empiema bajó mucho en la era post-antibiótica. Los métodos diagnósticos incluyen imágenes (para la valoración anatómica) y análisis del líquido. Entre las imágenes, la Rx Tx en decúbito lateral permite evaluar si el derrame se desplaza libremente y cuantificar su volumen. La ecografía permite confirmar un derrame dudoso y dirigir la punción. La TAC permite diferenciar colecciones intrapleurales de pleurales y detectar loculaciones o paquipleura.

El análisis del líquido incluye exámenes microbiológicos, medición del pH, de la glucosa y de la lactato deshidrogenasa (LDH) y recuento de leucocitos.

La conducta se debe adecuar al riesgo de mala evolución (mortalidad, secuelas, re-intervención). El riesgo se valora según la anatomía del espacio pleural, la bacteriología y las características bioquímicas del líquido¹⁵⁹. Cuando el derrame está libre y su volumen es pequeño (< 10 mm en la Rx. en decúbito lateral) no es necesario tomar ninguna conducta. Si es abundante pero menor a la mitad del hemitórax, se debe examinar el líquido¹⁶⁰. El drenaje con tubo pleural está indicado cuando el aspecto es francamente purulento, cuando se observan gérmenes en la tinción o en los cultivos y si el pH es inferior a 7.20. También está indicado cuando el volumen es mayor a medio hemitórax, existe derrame loculado o pleura parietal engrosada. Si no se puede medir el pH o sus niveles no son definitivos, la glucosa menor a 60 mg/dL indica la necesidad de drenaje. Niveles de LDH superiores a 1 000 U/L también son orientadores de avestamiento pleural¹⁵⁹⁻¹⁶¹ **EB**. En situaciones intermedias pueden realizarse punciones repetidas con análisis del líquido, y determinar la conducta según la evolución.

Frente a un derrame fibrinopurulento o empiema es conveniente realizar una TAC de tórax para determinar mejor la conducta. En los pacientes con derrame voluminoso o multiloculado, o en los que un tubo pleural no resuelve adecuadamente el problema, el uso de fibrinolíticos (estreptoquinasa o uroquinasa), cirugía asistida por video o toracotomía son opciones aceptables, asociadas a menor mortalidad y menor necesidad de re-intervenciones^{159, 162, 163} **EC**. La evolución hacia la paquipleura puede requerir decorticación pleural a fin de reducir las secuelas funcionales.

Prevención de la NAC

Dentro de las medidas potencialmente útiles en la prevención de la NAC deben considerarse la profilaxis contra neumococo e influenza; la prevención de aspiración orofaríngea o gástrica debida a trastornos de la deglución o de los reflejos protectores de la vía aérea superior, el cuidado del estado nutricional y la suspensión del hábito de fumar.

Vacuna antineumocócica

La vacuna antineumocócica de polisacáridos en uso (desde 1983) es considerada segura e incluye 23 antígenos capsulares polisacáridos de *Streptococcus pneumoniae*, que representan entre 85 y 90% de los serotipos que causan infección neumocócica invasiva en EE.UU., incluyendo los seis serotipos más frecuentes con resistencia antibiótica¹⁶⁴.

Entre dos y tres semanas luego de la vacunación se desarrollan anticuerpos en más del 80% de los adultos inmunocompetentes vacunados, con títulos variables para los distintos serotipos. No se ha definido cuál es el nivel de título protector. La respuesta es menor en inmunocomprometidos. No se ha demostrado la eficacia de la vacuna en la prevención de enfermedad neumocócica no invasiva¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ **EA**. Su efectividad en la prevención de la enfermedad invasiva varió entre el 56 y el 81%, demostrando ser costo-efectiva en mayores de 65 años^{168, 169} **EB**. El nivel de anticuerpos permanece elevado durante cinco a diez años. Existe controversia acerca de la necesidad de revacunar aunque la revacunación está contraindicada antes que transcurran tres años por el riesgo de reacciones severas.

Las indicaciones de vacunación anti-neumocócica se muestran en la Tabla 6, todos los mayores de 2 años con esas indicaciones deben ser vacunados. Dado que más de la mitad de los pacientes hospitalizados con enfermedad neumocócica han estado internados en los cinco años previos¹⁷⁰, se recomienda la vacunación durante la internación, previa al alta.

Vacuna antigripal

La influenza tiene un doble impacto ya que puede provocar tanto neumonía primaria como neumonía bacteriana secundaria. La vacunación anual antes de la temporada de influenza constituye el método principal de prevención frente a la influenza y sus complicaciones. La vacuna contiene las tres cepas (2 de tipo A y 1 de tipo B) con mayor probabilidad de circulación en la temporada en curso.

Está recomendada para todos los mayores de 6 meses que por edad o enfermedad subyacente tengan un

riesgo incrementado de complicaciones (Tabla 6). Asimismo, debe ser vacunado el personal de salud y los convivientes de estas personas, para reducir la posibilidad de transmitirles influenza¹⁷¹.

La vacunación reduce la incidencia de enfermedad respiratoria, hospitalización y muerte vinculada a influenza en personas con riesgo aumentado¹⁷²⁻¹⁷⁴ **EB**. Su efectividad depende de la edad, el estado inmune del receptor y el grado de similitud entre los virus de la vacuna y circulantes. Cuando son coincidentes, la vacuna previene la influenza en el 70 a 90% de personas sanas menores de 65 años¹⁷⁵.

Las personas con enfermedades crónicas y los ancianos suelen desarrollar un nivel más bajo de anticuerpos y por lo tanto se mantienen susceptibles a la enfermedad. Aun así la vacuna puede prevenir complicaciones secundarias y reducir el riesgo de internación y muerte^{174, 176, 177}. Demostró ser efectiva en entre un 30 y un 70% de ancianos no institucionalizados para prevenir internación por neumonía o influenza¹⁷⁸. En ancianos en geriátrico logró una efectividad de 50 a 60% previniendo el desarrollo de neumonía, y del 80% previniendo la muerte¹⁷⁹. La vacuna es costo-efectiva en relación a reducción de gastos de salud y pérdida de productividad¹⁸⁰. Existe una sub-utilización de este recurso en nuestro medio. Es útil identificar pacientes en riesgo durante el curso de una internación a fin de ofrecerles la inmunización contra influenza

Antivirales

Los antivirales son útiles en la quimioprofilaxis de la influenza y son un complemento al uso de la vacuna, pero no son un sustituto de la misma. Existen cuatro drogas disponibles con actividad contra el virus de influenza. La amantadina y la rimantadina, son inhibidores de la proteína M viral y poseen actividad contra el virus de tipo A pero no sobre el B. El oseltamivir y el zanamivir son inhibidores de neuraminidasa viral y tienen acción contra los virus del tipo A y B¹⁸¹. Estos antivirales pueden usarse en la profilaxis y el tratamiento. Administradas dentro de los dos días del comienzo de los síntomas, estas drogas reducen la duración de la influenza no complicada. Ninguna ha demostrado ser efectiva en prevenir complicaciones severas (neumonía, exacerbación de enfermedades crónicas)¹⁵.

Amantadina y rimantadina tienen un 70 a 90% de efectividad en prevenir influenza A. No interfieren en la formación de anticuerpos entre los que desarrollan enfermedad subclínica o los que son vacunados¹⁸¹. Oseltamivir y zanamivir poseen una eficacia similar en la prevención de la influenza. No hay datos de eficacia para ninguna de las cuatro drogas en la prevención en inmunocomprometidos¹⁷¹.

TABLA 6.- *Indicaciones de profilaxis con vacunas anti-neumocócica y anti-influenza y antivirales***Vacuna anti-neumocócica**

1. Mayores de 65 años, inmunocompetentes. Los vacunados hace más de 5 años, sólo si tenían menos de 65 en ese momento, deben ser revacunados.
2. Menores de 65 con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones (enfermedad cardiovascular crónica, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad crónica hepática, enfermedad renal crónica, diabetes, alcoholismo y fístula de LCR). No se requiere revacunación.
3. Asplenia funcional o anatómica. Revacunación a los 5 años
4. Pacientes inmunocomprometidos. Revacunación a los 5 años

Vacuna anti-gripal

1. Mayores de 65 años
2. Residentes de geriátricos e instituciones similares que albergan personas de cualquier edad con enfermedades crónicas.
3. Adultos y niños con enfermedad cardiovascular o pulmonar incluyendo asma.
4. Adultos y niños con enfermedades crónicas metabólicas, disfunción renal, hemoglobinopatías e inmunosupresión.
5. Niños y adolescentes bajo tratamiento prolongado con aspirina (riesgo de síndrome de Reye post influenza).
6. Mujeres que estarán en su segundo trimestre de embarazo durante la temporada de influenza.
7. Personal de salud y convivientes de personas con riesgo (médicos, enfermeras, empleados de hospital o geriátrico en contacto con pacientes, personal de internación domiciliaria, grupo familiar).

Antivirales (anti proteína M e inhibidores de la neuraminidasa)

1. Personas de alto riesgo que han sido vacunadas luego de comenzar la actividad de influenza, hasta que se considere que ya se han desarrollado anticuerpos (2 semanas).
 2. Personas al cuidado de personas en riesgo, no vacunadas o en presencia de un brote con cepas no cubiertas por la vacunación.
 3. Personas con inmunodeficiencia, cuando se presume una respuesta inadecuada a la vacunación: Ej. HIV avanzado.
- Otras personas que desean evitar influenza.

Está indicado el uso de estos antivirales en la profilaxis de influenza en personas de alto riesgo que al comenzar la actividad de influenza en la población no han sido vacunadas. Esto incluye a pacientes HIV y cualquier otra persona con riesgo para su salud en caso de desarrollar influenza.

Consideraciones en pacientes con riesgo de aspiración orofaríngea o gástrica

La aspiración debida a anomalías en la deglución y en los reflejos protectores de la vía aérea superior es un importante mecanismo patogénico presente en algunos pacientes, especialmente en ancianos, y puede conducir al desarrollo de NAC. Las medidas tendientes a minimizar el riesgo de aspiración incluyen: identificar las personas con riesgo aumentado (particularmente con enfermedad vascular o degenerativa del sistema nervioso central); evaluar clínicamente o mediante estudios complementarios el mecanismo de la deglución; aplicar criteriosamente la alimentación enteral por sonda o gastrostomía en los pacientes que puedan beneficiarse

de esas medidas; utilizar prudentemente los sedantes e hipnóticos; individualizar la terapéutica incluyendo la modificación de los alimentos y la reeducación y entrenamiento de la deglución, posición semi-sentado y realización de maniobras que reduzcan el riesgo de aspiración. Los pacientes con riesgo de aspiración deben ser colocados en un ángulo de 45° cuando se alimentan; la dieta debe tener consistencia adecuada⁴¹ **EC**. La alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía percutánea no impide la aspiración (puede incluso favorecerla) y requiere un manejo cuidadoso **EC**. Todo esto cuidando que el paciente continúe alimentado con normalidad.

Otras medidas de prevención: Mantenimiento del estado nutricional, su importancia se describe más arriba; **Supresión del hábito de fumar**, su instrumentación sobrepasa el foco de este trabajo.

Agradecimientos: la realización de la presente guía y su publicación pudo llevarse a cabo gracias al sostén económico realizado mediante un aporte irrestricto efectuado por los siguientes laboratorios de la industria farmacéutica: Abbott, Astra Zeneca, Aventis, Bagó, Bayer, Bristol-Mayer-Squibb, Jansen, Merck-Sharp & Dohne, Pharmacia Argentina y Roche.

Bibliografía

1. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Infections des voies respiratoires. Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. *Rev Med Infect* 1991; 191: 1S-8S.
2. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br J Hosp Med* 1993; 49: 346-50.
3. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418-26.
4. Gialdroni-Grassi G, Branchi L. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50: 21-7.
5. Luna CM, Efron E, Schiavi E, et al. Neumonía adquirida en la comunidad, guía de práctica clínica para la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 343-55.
6. Calmaggi A, Clara L, González Arzac M, Levi Hara G, López Furst MJ. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos, http://www.sadi.org.ar/nac_1.doc.
7. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment, of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
8. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (Suppl 4): 1-64
9. Casellas JM, Smayevsky J, Jones RN, et al. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates in two medical centers in Argentina: 1997 and 1998 results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. 9th. International Congress on Infectious Diseases. Buenos Aires, abril 2000. Abstract 43.011 2 000
10. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community -Acquired Pneumonia in Adults: Guidelines for Management. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 811-38.
11. Boletín Epidemiológico Nacional, Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaría de Salud, Subsecretaría de Salud, Dirección Nacional de Medicina Sanitaria, Dirección de Epidemiología año 2001.
12. Kanno MB, Brown PD. Community acquired pneumonia: An Overview. *Curr Infect Dis Report* 1991; 1: 49-56.
13. Cassiere HA, Niederman MS. Community-acquired Pneumonia. *Disease -a-Month* 1998; 44: 613-76.
14. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD, et al. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax* 1989; 44: 1031-5.
15. Jokinen C HL, Juvonen H, Kallinen S, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 Municipalities in Eastern Finland. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1141-54.
16. Bartlett JG, Mundy LM. Community acquired pneumonia. *N Eng J Med* 1995; 333: 1618-24.
17. Marston BJ, Plouffe JF, File TM, et al. Incidence of community acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population based-active surveillance study in Ohio. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1709-18.
18. Falguera M, Sacristán O, Nogués A, et al. Nonsevere Community-Acquired Pneumonia Correlation between cause and severity or comorbidity. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1866-72.
19. Lopardo G, Sturba E, Martínez ML, et al. Detección de infección aguda por *Legionella pneumophila* en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62: 145-8.
20. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Society and the Canadian Thoracic Society. Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 383-421.
21. Boletín Epidemiológico Nacional, Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaría de Salud, Subsecretaría de Salud, Dirección Nacional de Medicina Sanitaria, Dirección de Epidemiología, año 2002.
22. Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 1995; 332:1280-4.
23. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia in primary care. *N Eng J Med* 2001; 344: 665-71.
24. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community acquired pneumonia: impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1309-15.
25. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: a 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 586-99.
26. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community acquired pneumonia with implications for therapy; a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 307-16.
27. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology and outcome at a Teaching Hospital in Argentina. *Chest* 2000; 118: 1344-54.
28. MacFarlane JT, Colbille A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH, Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory tract in the community. *Lancet* 1993; 341: 511-4.
29. Everett MT. Major chest infection managed at home. *Practitioner* 1983; 227:1743-54.
30. Boldy DA. Acute bronchitis in the community: clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity to histamine. *Respir Med* 1990; 84: 377-85.
31. Leeper KV Jr, Torres A. Community-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 1995; 16: 155-71.
32. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community -acquired pneumonia: Impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 3907-18.
33. Bochud PY, Moser F, Erard P, et al. Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 75-87.
34. Brown P, Lerner SA. Community -acquired pneumonia. *Lancet* 1998; 352: 1295-302.
35. Hatchette TF, Gupta R, Marrie T. *Pseudomonas aeruginosa* community pneumonia in previously healthy adults: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1349-56.
36. Quinteros M, Couto E. Análisis de resistencia a penicilina y ceftriaxona en *Streptococcus pneumoniae* aislados de materiales respiratorios. IX Congreso Argentino de Microbiología Bs As (Abstract) 2001.
37. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH. et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399-408.
38. Hortal M, Lovgren M, De la Hoz F, et al. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* in six latin american countries: 1993-1999 surveillance. *Microbial Drug Resistance* 2001; 7: 391-401.

39. Subcomisión de Antimicrobianos de SADEBAC AyGS. Sistema informático de Resistencia: Análisis de Prevalencia del año 2000. *Boletín AAM* 2002; 153: 5-8.
40. Olatemi Osiyemi, Dickinson G. Gram positive pneumonia. *Current Infect Dis Report* 2000; 2: 207-14.
41. Marrie TJ. Community acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1066-78.
42. Diaz Fuenzalida A, Vera C, Santamarina J, et al. Neumonia adquirida en la comunidad en ancianos que requieren internación- cuadro clínico y pronóstico. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 731-8.
43. Riquelme R, Torres A, El Ebiary M, et al. Community acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1908-14.
44. Woohead M. Pneumonia in the elderly. *BMJ* 1994; 34 (suppl A): 85-92.
45. Neil AM, Martin IR, Weir R, et al. Community-acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996; 51: 1010-6.
46. Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991; 115: 428-36.
47. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-41.
48. Torres A, Serra-Battles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 312-8.
49. Hasley PB, Albaum MN, Li YH, et al. Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community-acquired pneumonia? *Arch Intern Med* 1996; 156: 2206-12.
50. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community-acquired pneumonia: a validation study. *Thorax* 2000; 55: 219-23.
51. Fine MJ, Stone RA, Singer D, et al. Processes and outcomes of care for patient outcomes research team (PORT) (Cohort Study). *Arch Intern Med* 1999; 159: 970-80.
52. Conte HA, Chen YT, Mehal W, Scinto JD, Quagliarello VJ. A prognostic rule for elderly patients admitted with community acquired pneumonia. *Am J Med* 1999; 106: 20-8.
53. Lim WS, Macfarlane JT. Defining prognostic factors in the elderly with community acquired pneumonia: a case controlled study of patients aged >75 yrs. *Eur Respir J* 2001; 17: 200-5.
55. Farr BM, Bartlett CL, Wadsworth J, Miller DL. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. British Thoracic Society Pneumonia Study Group. *Respir Med* 2000; 94: 954-63.
55. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Eng J Med* 1997; 336: 243-50.
56. Marras TK, Gutierrez C, Chan CK. Applying a prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2000; 118: 1339-43.
57. Research Committee of the British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-83: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 1987; 62: 195-220.
58. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, et al. SCAPA: Study of community-acquired pneumonia aetiology in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 56: 1010-6.
59. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000; 283: 749-55.
60. Rosón B, Carratalá J, Dorca J, et al. Etiology, reasons for hospitalizations, risk classes and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 158-65.
61. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1102-8.
62. Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and prognosis factors. French study group for community-acquired pneumonia in the Intensive Care Unit. *Chest* 1994; 105: 1487-95.
63. Georges H, Leroy O, Vandenbussche, et al. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Int Care Med* 1999; 25: 198-206.
64. Leroy O, Georges C, Beuscart B et al. Severe community-acquired pneumonia in the intensive care unit: prospective validation of a prognostic score. *Int Care Med* 1996; 22: 1307-14.
65. Luna CM. Blood cultures in community-acquired pneumonia. Are we ready to quit? *Chest* 2003; 123: 977-8.
66. Meehan T, Fine M, Krumholz H, et al. Quality of care, process and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 278: 2080-4.
67. British Thoracic Society Research Committee and The Public Health Laboratory Service. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. *Respir Med* 1992; 86: 7-13.
68. Gordon GS, Throop D, Beberian L, et al. Validation of the therapeutics recommendations of the American Thoracic Society (ATS) guidelines for community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1996; 110: A55S.
69. Ewig S, Torres A. Severe community acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 575-87.
70. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. A multivariate analysis of risk and prognosis factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1450-5.
71. Granton JT, Grossman RF. Community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Clin Chest Med* 1998; 14: 537-53.
72. Hedlund JU, Ortqvist AB, Kalin ME, Granath F. Factors of importance for the long term prognosis after hospital treated pneumonia. *Thorax* 1993; 48: 785-9.
73. Brancati FL, Chow JW, Wagener MM, Vacarello SJ, Yu VL. Is pneumonia really the old man's friend? Two year prognosis after community-acquired pneumonia. *Lancet* 1993; 342: 30-3.
74. Jackson MM, Fierer J, Barrett-Connor E, et al. Intensive surveillance for infections in a three-year study of nursing home patients. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 685-96.
75. Nicolle L, Strausbaugh L, Garibaldi R, et al. Infections and antibiotic resistance in nursing homes. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 1-17.
76. Degelau J, Guay D, Starub K, Luxenberg M. Effectiveness of oral antibiotic treatment in nursing home-acquired pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 245-51.
77. Loeb M, McGeer A, McArthur M, et al. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2058-64.
78. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit*

- Care Med* 2001; 163: 645-51.
79. Bentley DW, Bradley S, High K, Scoenbaum S, Taler G, Yoshikawa TT. Practice guideline for evaluation of fever and infection in long-term care facilities. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 640-53.
 80. Medina-Walpole AM, Katz PR. Nursing home-acquired pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1005-15.
 81. Mehr DR, Zweig SC, Kruse RL et al. Mortality from lower respiratory infection in nursing home residents: a pilot prospective community-based study. *J Fam Pract* 1998; 47: 298-304.
 82. Ramsey PS, Ramin KD. Pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 553-69.
 83. Munn MB, Groome LJ, Atterbury JL, Baker SL, Hoff C. Pneumonia as a complication of pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 151-9.
 84. Yost NP, Bloom SL, Richey SD, Ramin SM, Cunningham FG. An appraisal of treatment guidelines for antepartum community-acquired pneumonia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 131-5.
 85. Schneck H, Scheller M, Wagner R, von Hundelshausen B, Kochs E. Anesthesia for cesarean section and acid aspiration prophylaxis: a German survey. *Anesth Analg* 1999; 88: 63-6.
 86. Torres A, Dorca J, Zalacain R, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1456-61.
 87. Rosón B. Neumonía de la comunidad en pacientes hospitalizados. Análisis de diversas estrategias diagnósticas y de la utilización empírica de β lactámicos. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona. 2001.
 88. Osmer JC, Cole BK. The stethoscope and roentgenogram in acute pneumonia. *South Med J* 1966; 59: 757.
 89. Orqvist A, Ghendul J. Diagnosis and prognosis value of interleukine-6 and C reactive protein in community acquired pneumonia. *Scan J Infect Dis* 1995; 27: 457-62.
 90. Hanson LO, Hedlug D. Changes of inflammation and nutritional markers in patients with CAP. *Scan J Clin Lab Invest* 1997; 57: 11-8.
 91. Svjrila H, Broas M. High resolution computed tomography for the diagnosis of community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 358-63.
 92. Lieberman D. Atypical pathogens in community acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 20-48.
 93. Rosón B, Carratalá J, Verdaguer R, et al. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2001; 31: 869-74.
 94. Skerrett SJ. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 531-48.
 95. Woodhead M. Management of pneumonia in the outpatient setting. *Semin Respir Infect* 1998; 13: 8-16.
 96. Snow W, Mottur-Pilson C, González R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134: 518-29.
 97. Perez-Tallero E, García Arenzana JM, Jimenez JA, Peris A. Therapeutic failure and selection of resistance to quinolones in a case of pneumococcal pneumonia treated with ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 906-16.
 98. Sacho H, Klugman KP, Koornhof HJ, Ruff P. Community acquired pneumonia in adult due to multiple-resistant pneumococcus. *J Infect* 1987; 14: 188-9.
 99. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *New Eng J Med* 1995; 333: 474-80.
 100. Garau J. The hidden impact of antibacterial resistance in respiratory tract infection. Clinical failures: the tip of the iceberg? *Respir Med* 2001; Suppl. A: S5-S11.
 101. Feldman C, Kallenbach JM, Miller SD, Thorburn JR, Koornhof HJ. Community-acquired pneumonia due to penicillin-resistant pneumococci. *N Eng J Med* 1985; 313: 615-7.
 102. Buckingham SC, Brown SP, Joaquin VH. Breakdown bacteremia and meningitis during treatment with cephalosporins parenterally for pneumococcal pneumonia. *J Pediatr* 1998; 132: 174-6.
 103. Avellaneda B, Juárez J, de Mier C, et al. Sensibilidad antibiótica en neumococos resistentes (NRP) y sensibles a penicilina (NSP). *Rev Argent Med Respir* 2001; supl 1: 2.
 104. Amsden GW. Pneumococcal macrolide resistance-myth or reality? *J Antimicrob Chem* 1999; 44: 1-6.
 105. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Eng J Med* 1999; 341: 233-13.
 106. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galuscha DH, Fine MJ. Association between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2562-72.
 107. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Int Med* 2001; 161: 1837-43.
 108. Marcos MA, Jiménez de Anta MT, de la Bellacasa JP, et al. Rapid urinary antigen test for rapid diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Resp J* 2002; 21: 209-14.
 109. Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1008-11.
 110. Lisby G, Brasholt MS, Teglbjerg MS. Bacteremia and meningitis caused by a macrolide-sensitive strain of *Streptococcus pneumoniae* during treatment with azithromycin. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 415-6.
 111. Rahal J, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella. *JAMA* 1998; 80: 1253-7.
 112. Paterson DL, Yu VL. Extended-spectrum -lactamases: a call for improved detection and control. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1419-22.
 113. Klugman KP. The role of clonality in the global spread of fluoroquinolone-resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 783-5.
 114. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346: 747-50.
 115. Ewig S, Ruiz M, Torres A, et al. Pneumonia acquired in the community through Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 158: 1835-42.
 116. Lister PD. Pharmacodynamics of 750 mg and 500 mg doses of levofloxacin against ciprofloxacin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 43-9.
 117. Rebuck JA, Fish DN, Abraham E. Pharmacokinetics of intravenous and oral levofloxacin in critically ill adults in a medical intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1216-25.
 118. Finch R. Community-acquired pneumonia, the evolving challenge. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 suppl 3:30-8.
 119. Felmingham D. Microbiological profile of telithromycin, the first ketolid antimicrobial. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 suppl

- 3 :2-10.
120. Gil R, Undurraga A. Epidemiology of hospitalized community-acquired pneumonia (CAP) in Chile: multicentric survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: A103
 121. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and pseudomonas aeruginosa: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1849-58.
 122. Vegelin AL, Bissumbar P, Joore JC, Lammers JW, Hoepelman IM. Guidelines for severe community-acquired pneumonia in the western world. *Neth J Med* 1999; 55: 110-7.
 123. Mundy LM, Oldach D, Autwaerter PG, et al. Implication for macrolide treatment in community-acquired pneumonia. *Chest* 1998; 113: 1201-6.
 124. Luna CM. Neumonía por Legionella, un hecho infrecuente en Argentina. ¿Diferente epidemiología o marcador del subdesarrollo? *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 977-78.
 125. Angus DC, Marie TJ, Obrosky DS, et al. Severe community-acquired pneumonia use of intensive care services and evaluation of american and british thoracic society diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 717-23.
 126. Marik P, Kraus P, Sribante J, Havlik I, Lipman J, Johnson DW. Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia. A randomized controlled study. *Chest* 1993; 104: 389-92.
 127. Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS, et al. When the pneumonia doesn't get better. *Clin Chest Med* 1987; 8: 529-41.
 128. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Faegemburg DH. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest* 1990; 98: 1322-6.
 129. Amberson JB. Significance of unresolved, organizing or protracted pneumonia. *J Mich State Med Soc* 1943; 42: 599-603.
 130. Gleichman TK, Leder MM, Zahn DW. Major etiological factors producing delayed resolution in pneumonia. *Am J Med Sci* 1949; 218: 369-73.
 131. Israel HL, Weiss W, Eisenberg GM, et al. Delayed resolution of pneumonias. *Med Clin North Am* 1956; 40: 1291-303.
 132. Mittl RL Jr, Schwab RJ, Duchin JS, et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 630-5.
 133. Ezri T, Kunichezky S, Eliraz A, Soroker D, Halperin D, Schattner A. Bronchiolitis obliterans—current concepts. *Q J Med* 1994; 87: 1-10.
 134. Blank N, Castellino RA. The intrathoracic manifestations of the malignant lymphomas and the leukemias. *Semin Roentgenol* 1980; 15: 227-45
 135. Ortqvist A, Kalin M, Lejdeborn L, Lundberg B. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1990; 97: 576-82.
 136. Dunn IJ, Marrie TJ, MacKeen AD, Bhan V, Janigan DT. The value of open lung biopsy in immunocompetent patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Chest* 1994; 106: 23-7.
 137. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77
 138. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, Schuster DP. Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker of a cause of poor outcome. *Chest* 1991; 100: 1068-75.
 139. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino F et al. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 990-8.
 140. LaCroix AZ, Lipson S, Miles TP, Whit L. Prospective study of pneumonia hospitalization and mortality of U.S. older people: the role of chronic conditions, health behaviors, and nutritional status. *Public Health Rep* 1989; 104: 350-60
 141. Souba W. Nutritional support. *N Eng J Med* 1997; 336: 41-8.
 142. Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL, Peterson VM. Enteral feeding (TEN) versus parenteral feeding (TPN) following major abdominal trauma-reduced septic morbidity. *J Trauma* 1989; 29: 916-23.
 143. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg* 1992; 215: 503-11.
 144. Heyland DK. Nutritional support in the critically ill: a critical review of the evidence. *Crit Care Clin* 1998; 14: 423-40
 145. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S121.
 146. Rhew DC. Quality indicators for the management of pneumonia in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 2001; 135:736-43.
 147. Britton S, Bejsted M, Vedin L. Chest physiotherapy in primary pneumonia. *BMJ* 1990; 290: 1703-4.
 148. Raoof S, Choudhrey N, Raoof S, et al. Effect of combined kinetic therapy and percussion therapy on the resolution of atelectasis in critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 1658-66.
 149. Sutton PP, Gemmell HG, Innes N, et al. Use of nebulised saline and nebulised terbutaline as an adjunct to chest physiotherapy. *Thorax* 1988; 43: 57- 60.
 150. Bernard G, Vincent JL, Laterre FP, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Eng J Med* 2001; 344: 699-709.
 151. Montón C, Ewig S, Torres A, et al. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J* 1999; 14: 218-20.
 152. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 54: 456-60.
 153. Esteban A, Anzueto A, patient receiving mechanical ventilation. A 28-day international study. *JAMA* 2002; 287: 345-55.
 154. Brochard L, Mancebo J, Wysocki F, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 1995; 333: 817-22.
 155. Antonelli M, Conti M, Rocco M, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Eng J Med* 1998; 339: 429-35.
 156. Confalonieri M, Potenza G, Della Porta R, et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: a prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1585-91.
 157. Lasdica S, Fainstein D, Casas P, et al. Ventilación mecánica no invasiva en la lesión pulmonar aguda hipoxémica. *Med Intensiva* 2001; 25: 303-9.

158. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Int Care Med* 2001; 27: 812-21.
159. Colice G, Curtis A, Deslauriers J et. al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions. An evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118: 1158-71.
160. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980; 69: 507-12.
161. Henke CA, Leatherman JW. Intrapleurally administered streptokinase in the treatment of acute loculated non-purulent paraneumonic effusion. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 684-14.
162. Sahn S. Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 813-7.
163. Ashbaugh DG. Empyema thoracic factors influencing morbidity and mortality. *Chest* 1991; 99: 1162-5
164. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (RR-8): 1-24
165. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2666-77.
166. Broome CV. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *Rev Infect Dis* 1981; 3 (suppl): S82-S96.
167. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1986; 315: 1318-27.
168. Shapiro ED, Clemens JD. A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. *Ann Intern Med* 1984; 101: 325-30.
169. Sisk JE, Moskowitz AJ, Whang W, et al. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997; 278: 1333-9.
170. Breiman RF, Spika JS, Navarro VC, et al. Pneumo-coccal bacteremia in Charleston County, South Carolina: a decade later. *Arch Intern Med* 1990;150: 1401-5.
171. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2001; 50 (RR-4): 1-44.
172. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Risk factors for outbreaks of influenza in nursing homes: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986; 1: 114-9.
173. Nordin J, Mullooly J, Poblete S, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans. *J Infect Dis* 2001; 184: 665-70.
174. Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994; 121: 947-52.
175. Palache AM. Influenza vaccines: a reappraisal of their use. *Drugs* 1997; 54: 841-56.
176. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. Efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123: 518-27.
177. Blumberg EA, Albano C, Pruett T, et al. Immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 295-302.
178. Nichol KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1769-76.
179. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. *JAMA* 1985; 253: 1136-9.
180. Riddough MA, Sisk JE, Bell JC. Influenza vaccination: cost-effectiveness and public policy. *JAMA* 1983; 249: 3189-95.
181. Colman PM. Neuraminidase inhibitors as antivirals. *Vaccine* 2002; 20 Suppl 2: S55-8.

A la larga, los idealistas en acción son los que triunfan, los "prácticos" suelen ser los que ven poco y corto; a menudo creen ser prácticos y sólo son rutinarios.

Bernardo A. Houssay (1887-1971)

Revista de Economía Argentina, 1940